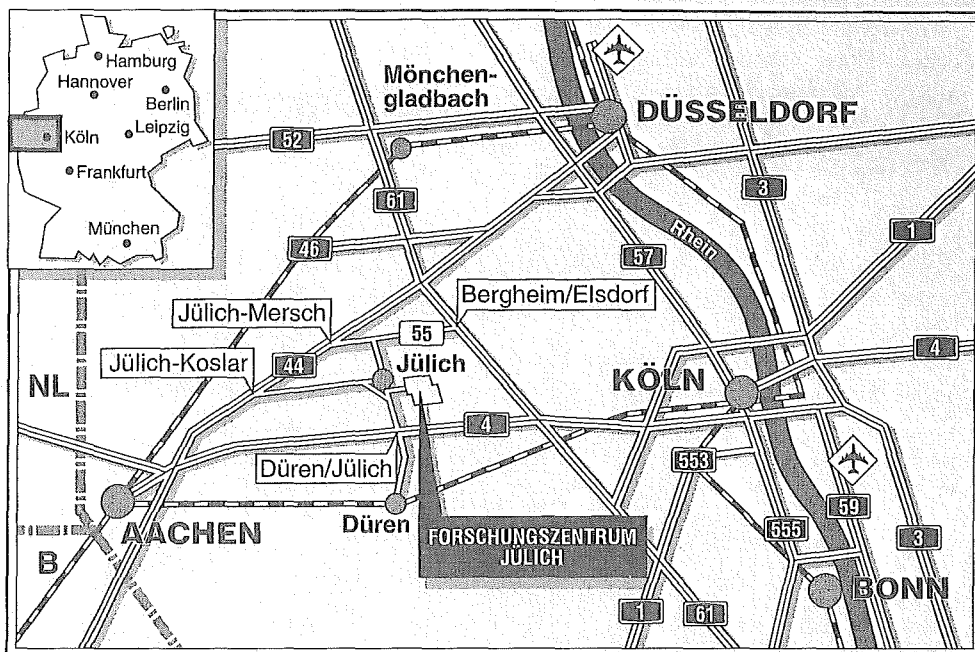


*Arbeitsgruppe Modellierung für Umweltforschung  
und Lebenswissenschaften*

**Quantifizierung und Modellierung  
der respiratorischen Sinusarrhythmie**

Michael Schiek



**Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 2899**

ISSN 0944-2952

Arbeitsgruppe Modellierung für Umweltforschung  
und Lebenswissenschaften Jül-2899

Zu beziehen durch : Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek

D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland

Telefon : 024 61 / 61 - 61 02 · Telefax : 024 61 / 61 - 61 03 · Telex : 8 33 556-70 kfa d

# **Quantifizierung und Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie**

Michael Schiek



## Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein Modell für die respiratorische Sinusarrhythmie des pathologisch nicht auffälligen Herzens vorgestellt. Das Modell bezieht sich auf die seit langem bekannten Mechanismen, die der respiratorischen Sinusarrhythmie zugrundeliegen. Insbesondere werden drei maßgebliche respiratorische Einflüsse auf Herz und Kreislauf berücksichtigt. Dies sind die atemmechanische Modulation des Pulsdrucks, die zentrale Modulation der das Herz innervierenden vegetativen Nerven und die zentrale Modulation der den Blutdruck regulierenden Mechanismen.

Für die Modellentwicklung und -validierung werden neben bekannten physiologischen Versuchsergebnissen auch eigene physiologische Messungen herangezogen. Die im Rahmen dieser Arbeit angewandte Methodik zur Visualisierung dynamischer Muster der respiratorischen Sinusarrhythmie wird anhand der erhobenen Meßdaten vorgestellt.

Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit besteht darin, daß ein Sortieren der Herzschläge nach ihrer Lage (Phase) im Atemzyklus über die Frequenzanalyse hinausgehende Erkenntnisse über die respiratorische Sinusarrhythmie ergibt. Bei dieser Sortierung zeigt sich, daß es nicht nur eine charakteristische Differenzierung der atemphasenspezifisch gemittelten Herzschlaglängen gibt, sondern auch eine charakteristische Differenzierung der Streuung um diese Mittelwerte. Es kann weiterhin festgestellt werden, daß das charakteristische Verhalten der Streuung nur unter Berücksichtigung der zentralen Atmungseinflüsse verstanden werden kann.

Das Modell ist in der Lage, den Effekt der atemrhythmisch, unabhängig von der mittleren Herzschlaglänge, variierenden Streuung der Herzschlaglängen zu reproduzieren.



# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Physiologische Grundlagen von Herz und Kreislauf	6
2.1	Das Herz	6
2.1.1	Erregungsbildung im Herzen und elektromechanische Kopplung	6
2.1.2	Elektrophysiologie der Schrittmacherzellen	8
2.1.3	Vegetative Innervation des Herzens	8
2.2	Kreislaufregulation	9
2.2.1	Intrakardiale Regulation	9
2.2.2	Kurzfristige extrakardiale Regulation	10
2.3	Atmung	11
2.4	Kardiorespiratorische Interaktion	12
2.4.1	Zentrale Synchronisation der Aktivität inspiratorischer Neurone und sympathischer und parasympathischer Ursprungsneurone	12
2.4.2	Atemmechanische Kopplung	14
3	Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie	15
3.0	Ziel des Modells	15
3.1	Modellierung der Autorhythmie des Herzens	17
3.1.1	Aktionspotential	17
3.1.2	Langsame Depolarisation bis zum Schwellenpotential	18
3.2	Modellierung der Kreislaufgrößen	21
3.2.1	Diastolischer Blutdruck	21
3.2.2	Pulsdruck	22
3.2.3	Systolischer Blutdruck	24
3.2.4	Arterielle Zeitkonstante	24
3.2.5	Effektive Barorezeptoraktivität	24
3.3	Modell der sympathischen und parasympathischen Aktivität	25
3.3.1	Sympathische und parasympathische Aktivität	25
3.3.2	Abschätzung der mittleren Verzögerung und der Halbwertsbreiten	26
3.3.3	Sympathischer und parasympathischer Effekt	28
3.4	Modell der zentralen und der atmungsmechanischen Einflüsse	29
3.4.1	Direkter zentraler respiratorischer Einfluß	30
3.4.2	Indirekter zentraler respiratorischer Einfluß	30
3.4.3	Atmungsmechanischer Einfluß	30
3.5	Einfügen stochastischer Größen in die Modellgleichungen	31

4	Auswertung der Messungen	32
4.1	Bemerkungen zur Aussagekraft von Taktatmungsexperimenten	32
4.2	Datenerhebung und Kompression der Primärdaten	33
4.2.1	Elektrokardiogramm	33
4.2.2	Blutdruck	33
4.2.3	Atmung	34
4.3	Auswertung der komprimierten Daten	35
4.3.1	Bestimmung der arteriellen Zeitkonstante aus den Meßdaten	35
4.3.2	Darstellung der Zeitreihen der Kreislaufgrößen	37
4.3.3	Quantitative Größen zur Charakterisierung der respiratorischen Sinusarrhythmie	37
4.3.4	Berechnung der quantitativen Größen für die Meßreihen	40
4.4	Graphische Exploration der Meßdaten	41
4.4.1	Korrelation zwischen Blutdruck und Herzschlaglänge	41
4.4.2	Phasenbeziehung zwischen Atmung und Herzschlag	41
4.4.3	3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung der Beobachtungsgrößen	43
4.5	Erklärungsansätze für die atemrhythmische Variation der Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen	44
5	Vorläufige Modellvalidierung	48
5.1	Graphische Programmoberfläche	49
5.2	Verschiedene Kombinationen der Wechselwirkungen im Modell	49
5.3	Abhängigkeit der respiratorischen Sinusarrhythmie von der Atemzykluszeit und der mittleren Herzschlaglänge	54
5.4	Abhängigkeit der respiratorischen Sinusarrhythmie von der Phase zwischen mechanischem und zentralem respiratorischen Einfluß	55
5.5	Simulation atemrhythmischer Variationen der Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen	56
6	Zusammenfassender Ausblick	58
Anhang		
A	Zeitreihen der Kreislaufgrößen	59
B	3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung der Beobachtungsgrößen	63
C	Zusammenfassung der Modellvariablen und -gleichungen	66
D	Integralgleichung für eine Verzögerung q-ter Ordnung	71
E	Wahrscheinlichkeitsdichte der First-Passage-Time des Schwellenpotentials	76
F	Das Schlag-zu-Schlag-Modell des kardiovaskulären Systems von deBoer et al.	79
G	Literaturverzeichnis	81



# 1 Einleitung

Die Herzfrequenz eines gesunden Menschen weist eine Vielzahl von Rhythmen auf [3]. In der Regel dominiert in dem Frequenzband unterhalb der eigentlichen Herzfrequenz die atemrhythmische Schwankung der Herzschlaglängen, die sogenannte respiratorische Sinusarrhythmie. Sie umfaßt Änderungen der Herzschlaglängen um bis zu 100%. Bei körperlicher Arbeit schwächt sich die respiratorische Sinusarrhythmie mit steigender Herzfrequenz merklich ab [5]. Auch in Fällen mentaler Belastung, bei denen keine Änderung der mittleren Herzfrequenz auftritt, wird eine Abschwächung der respiratorischen Sinusarrhythmie beobachtet [2, 14]. Die respiratorische Sinusarrhythmie ist insofern nicht nur an die Atmung, sondern auch an die zentralnervöse Aktivität gekoppelt. Sie weist in ihrer Ausprägung große intra- und interindividuelle Unterschiede auf.

Die der respiratorischen Sinusarrhythmie zugrundeliegenden Mechanismen sind lange bekannt [1,4,10,15,21] und haben bereits ihren Niederschlag in den physiologischen Lehrbüchern gefunden [22]. Insbesondere wurden drei verschiedene respiratorische Einflüsse auf Herz und Kreislauf untersucht und beschrieben. Dies sind die atmungsmechanische Modulation des Pulsdrucks, die zentrale Modulation der das Herz innervierenden vegetativen Nerven und die Modulation der den Blutdruck regulierenden Mechanismen.

Im Gegensatz zu der großen Anzahl empirischer Untersuchungen über die physiologischen Mechanismen der respiratorischen Sinusarrhythmie gibt es wenige Ansätze, die das Zusammenwirken dieser Mechanismen in einem dynamischen Modell beschreiben. Die bestehenden Modelle berücksichtigen jeweils einen respiratorischen Einfluß auf das Herz bzw. auf den Kreislauf [8,14,24]. Eines dieser Modelle stammt von DEBoer et al.. Als respiratorischen Einfluß berücksichtigt es die den Pulsdruck modulierende Atemmechanik. Das Modell von DEBoer et al. zeichnet sich dadurch aus, daß es charakteristische Änderungen der Powerspektren des Elektrokardiogramms nach Verabreichung blutdrucksteigernder Medikamente reproduzieren kann.

Ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Diplomarbeit besteht darin, daß ein Sortieren der Herzschläge nach ihrer Lage (Phase) im Atemzyklus über die Frequenzanalyse hinausgehende Erkenntnisse über die respiratorische Sinusarrhythmie ergibt. Bei dieser Sortierung zeigt sich, daß es nicht nur eine charakteristische Differenzierung der atemphasenspezifisch gemittelten Herzschlaglängen gibt, sondern auch eine charakteristische Differenzierung der Streuung um diese Mittelwerte. Es kann weiterhin festgestellt werden, daß das charakteristische Verhalten der Streuung nur unter Berücksichtigung der zentralen Atmungseinflüsse verstanden werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wird ein Modell für die respiratorische Sinusarrhythmie des pathologisch nicht auffälligen Herzens vorgestellt, das in der Lage ist, den Effekt der atemrhythmisch, unabhängig von der mittleren Herzschlaglänge, variierenden Streuung zu reproduzieren. Dafür werden, im Gegensatz zu [8,14,24], alle oben aufgeführten Atemeinflüsse berücksichtigt. Das Modell soll sich auf die Situation der körperlichen Ruhe beziehen; die Variationen des Herzrhythmus, verursacht durch Leistungsanpassung, sollen nicht beschrieben werden.



Für die Modellentwicklung und -validierung werden neben bekannten physiologischen Versuchsergebnissen auch eigene physiologische Messungen herangezogen. Die im Rahmen dieser Diplomarbeit angewandte Methodik zur Visualisierung dynamischer Muster der respiratorischen Sinusarrhythmie wird anhand der erhobenen Meßdaten vorgestellt.

Die Entwicklung des Modells erfolgte im intensiven Austausch mit Herrn Dr. Abel, Physiologe an der Sportklinik Hellersen. Mit seiner Unterstützung wurden auch die für die Modellentwicklung und -validierung notwendigen physiologischen Messungen an der Sportklinik Hellersen durchgeführt.

In Kapitel 2 werden die für das Verständnis der respiratorischen Sinusarrhythmie notwendigen physiologischen Grundlagen in knapper Form dargestellt. In Kapitel 3 wird das Modell der respiratorischen Sinusarrhythmie hergeleitet. Es folgt in Kapitel 4 die quantitative und graphische Auswertung der physiologischen Messungen. Das Kapitel 5 beinhaltet die vorläufige Modellvalidierung. Die Arbeit endet mit einem zusammenfassenden Ausblick.

## 2. Physiologische Grundlagen von Herz und Kreislauf

Der Blutkreislauf ist in erster Linie ein Transportsystem. Er versorgt die Körperorgane mit Nährstoffen und Sauerstoff und entsorgt die Metaboliten zu den Ausscheidungsorganen bzw. das  $\text{CO}_2$  zur Lunge. Die treibende Kraft für den Blutfluß im Kreislauf ist der arterielle Blutdruck, der durch die Herztätigkeit zustande kommt.

### 2.1 Das Herz

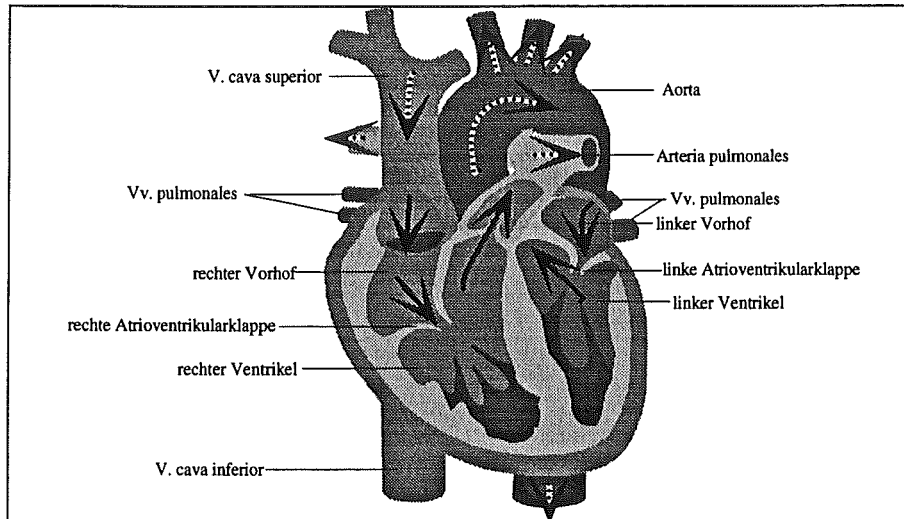


Abbildung 1. Frontalansicht des geöffneten Herzens und der großen angeschlossenen Gefäße. Die Richtung der Blutbewegung ist durch Pfeile symbolisiert.

Das Herz besteht aus zwei Hohl Muskeln; der rechten Herzhälfte, die das sauerstoffarme Blut durch die Lunge pumpt (kleiner Blutkreislauf) und der linken Herzhälfte, die das sauerstoffreiche Blut durch den Körper pumpt (großer Blutkreislauf). Beide Herzhälften bestehen jeweils aus Vorhof (Atrium) und Hauptkammer (Ventrikel). Die Vorhöfe nehmen das Blut der großen Venen (Vv. cavae bzw. Vv. pulmonales) auf und unterstützen durch ihre vorgeschaltete Kontraktion die Füllung der Ventrikel. Dieses Zusammenspiel sorgt dafür, daß auch bei hoher Herzfrequenz die Ventrikel ausreichend gefüllt werden; während der normalen Ruheherzfrequenz ist dieser Effekt jedoch gering.

#### 2.1.1 Erregungsbildung im Herzen und elektromechanische Kopplung

Die Herzzellen lassen sich in zwei morphologisch und funktionell unterschiedliche Typen einteilen. Zu den Fasern des **Erregungsbildungs- und -leitungssystems** gehören Sinusknoten, Atrioventrikularknoten, Hisbündel, die Schenkel und die Purkinje-Fäden. Diese Fasern besitzen die Fähigkeit zur spontanen rhythmischen Auslösung von Erregungen. Aufgrund verschiedener Eigenfrequenzen der Systemanteile existiert eine wohldefinierte Reihenfolge der Erregungsausbreitung. Die Zellen des Sinusknotens weisen mit ca.  $60 \text{ min}^{-1}$  die höchste Frequenz auf und bestimmen daher im gesunden Herz den Herzrhythmus (aktuelle Schrittmacher). Vom Sinusknoten breitet sich die Erregung mit einer Geschwindigkeit von ca.  $1,0 \text{ m/s}$  über die Arbeitsmuskulatur der Vorhöfe aus, wobei zunächst der rechte und ca.  $30 \text{ ms}$  später der linke Vorhof erregt wird. Die Erregung der Vorhofmyokardzellen spiegelt sich in der P-Welle des Elektrokardiogramms wider.

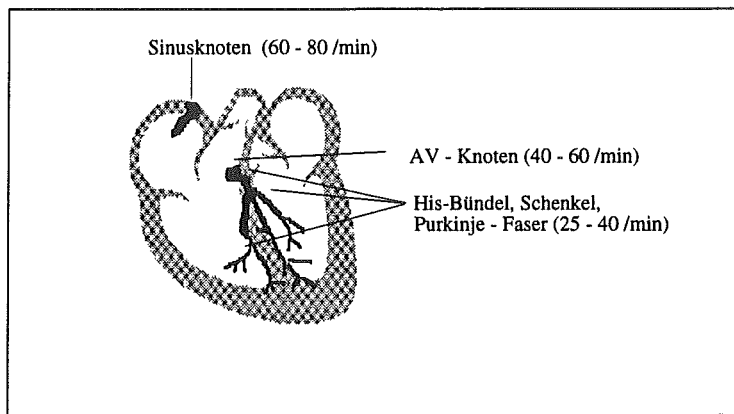


Abbildung 2. Frontalansicht des geöffneten Herzens mit aufprojiziertem Erregungsbildungs- und Reizleitungssystem.

Im AV-Knoten, der normalerweise einzigen elektrisch leitenden Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel, wird die Erregungsweiterleitung verzögert. Die Leitungsgeschwindigkeit beträgt dort abhängig von der Anstrichssteilheit der Aktionspotentiale der AV-Knotenzellen nur 0,05 - 0,1 m/s (P-Q - Strecke). Über die Hisbündel, den rechten und linken Schenkel und über das Purkinje-Netzwerk erreicht die Erregung mit 2 - 3 m/s die Zellen der Arbeitsmuskulatur der Ventrikel, und zwar zunächst den rechten und mit 20 ms Verzögerung den linken Ventrikel. Der scharf ausgeprägte QRS-Komplex zeigt die fast gleichzeitige Erregung des Ventrikelmyokards an. Die T-Welle im EKG entspricht der Erregungsrückbildung in den Ventrikeln. Die Erregungsrückbildung in den Vorhöfen fällt zeitlich mit dem QRS-Komplex zusammen, und ist daher im EKG nicht zu sehen.

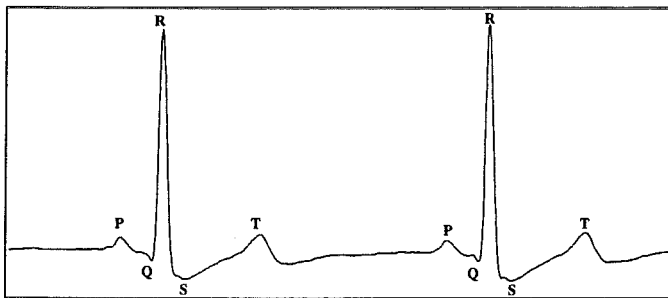


Abbildung 3. Normalform des EKG

Die Fasern der **Arbeitsmuskulatur** verrichten die mechanische Pumparbeit und machen daher die Hauptmasse des Herzens aus. Sie besitzen ein Ruhepotential von -90 mV und erzeugen ein Aktionspotential mit einer initialen Spitze von +30 mV nach einer äußeren überschwelligem Reizung durch benachbarte Myokardzellen oder Zellen des Erregungsbildungs- und Leitungssystems (Abb. 4). Das Aktionspotential löst die Kontraktion der Muskelzellen aus. Die Dauer der Kontraktion hängt von der Dauer des Aktionspotentials ab, die Kontraktionsstärke von der intrazellulären  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration. Diese Muskelzellen sind nicht zur Autorhythmie fähig, leiten aber Aktionspotentiale ohne Dämpfung weiter. Dies ist Grundlage des **Alles-oder-Nichts-Gesetzes**, daß nämlich eine einmalige Erregung des Herzens entweder mit einer Erregung aller Fasern beantwortet wird oder daß keine Reaktion des Herzens auftritt. Die lange Nichterregbarkeit der Herzmuskelzellen nach Beginn eines Aktionspotentials (Refraktärzeit) sorgt im gesunden Herz dafür, daß die Arbeitsmuskulatur auf einen Reiz mit nur einer Erregung antwortet und keine Dauer- oder Kreiserregungen vorkommen und keine Rückwirkung der potentiellen Schrittmacher auf den aktuellen Schrittmacher vorhanden ist.

## 2.1.2 Elektrophysiologie der Schrittmacherzellen

Der Spannungsverlauf der Schrittmacherzellen lässt sich bei intrazellulärer Ableitung direkt beobachten und in die elektrophysiologisch verschiedenen Bereiche Aktionspotential und langsame diastolische Depolarisation unterteilen (Abb. 4).

Das Aktionspotential wird durch Überschreiten eines sogenannten Schwellenpotentials ausgelöst. Bei einer plötzlichen Öffnung der langsamen  $\text{Ca}^{++}$  - Kanäle strömen  $\text{Ca}^{++}$  - und  $\text{Na}^{+}$  - Ionen entlang des Konzentrations- und des Spannungsgradienten ins Zellinnere, so daß sich die Spannungsdifferenz zwischen intrazellulärem und extrazellulärem Raum von -60 mV auf +20 mV umkehrt. Die Steilheit dieses Aufstrichs des Aktionspotentials ist deutlich geringer als bei Herzmuskelzellen. Bei einer wiederum spannungsbedingten Abnahme der  $\text{Ca}^{++}$ -Leitfähigkeit und gleichzeitiger Erhöhung der  $\text{K}^{+}$ -Leitfähigkeit strömen  $\text{K}^{+}$ -Ionen entlang des Konzentrationsgradienten aus der Zelle und sorgen für eine Repolarisation der Zelle. Das maximale diastolische Potential wird an dem Punkt erreicht, an dem der  $\text{K}^{+}$ - Auswärtsstrom durch Rückgang der  $\text{K}^{+}$ - Leitfähigkeit auf den Ruhewert von dem ständigen Hintergrundstrom von  $\text{Na}^{+}$ - Ionen ins Zellinnere kompensiert wird.

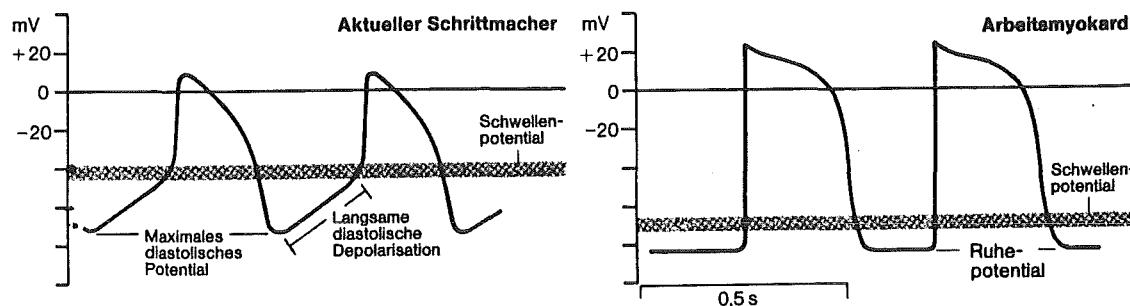


Abbildung 4. Allgemeine Form des Erregungsablaufs der Zellen des Sinusknotens (l.) und des Vorhofmyokards (r.). nach [22]

Die langsame diastolische Depolarisation ist Ausdruck der ständig erhöhten  $\text{Na}^{+}$ - Leitfähigkeit, die einer Annäherung des Membranpotentials an das  $\text{K}^{+}$ -Gleichgewichtspotential entgegenwirkt. Bis zum Schwellenpotential verläuft die langsame diastolische Depolarisation bei denervierten Zellen näherungsweise linear.

## 2.1.3 Vegetative Innervation des Herzens

Das vegetative Nervensystem, das, da es sich der willkürlichen Kontrolle entzieht, auch autonomes Nervensystem genannt wird, sorgt für die Aufrechterhaltung des inneren Milieus des Körpers, bzw. für dessen Anpassung an den jeweiligen Belastungsgrad. Es innerviert hauptsächlich die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz und die Drüsen und teilt sich, abgesehen vom Darmnervensystem, in die funktionellen Antagonisten Sympathikus und Parasympathikus. Das Herz wird durch sympathische und parasympathische Nervenstränge mit den kreislaufregulatorischen Zentren in der Medulla oblongata bzw. in der Pons des Hirnstamms verbunden.

Die Einflüsse der Kreislaufzentren auf das Herz betreffen die Herzfrequenz (**chronotrope Wirkung**), die Schlagkraft (**inotrope Wirkung**) und die atrioventrikuläre Überleitungszeit (**dromotrope Wirkung**). Die Beeinflussung geschieht über die Ausschüttung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen, bzw. Acetylcholin an den parasympathischen Nervenendigungen. Die Ausschüttung des

Transmitters ist abhängig von der Aktionspotentialfrequenz der Nervenfasern. Die Wirkung auf das Herz, die Reizleitungsgeschwindigkeit zum Herzen und die Abbaurate der Neurotransmitter durch entsprechende Enzyme am Herzen sind bei der sympathischen und parasympathischen Herznervation unterschiedlich:

**Sympathikus**

**fördernd, langsame Reizleitung,  
Abbauzeit des Noradrenalins ~ 3 s**

**Parasympathikus**

**hemmend, schnelle Reizleitung,  
Abbauzeit des Acetylcholins ~ 3 ms**

### **chronotrope Wirkung**

Acetylcholin erhöht die Kaliumleitfähigkeit der Zellmembran und verringert so die Geschwindigkeit der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential. Es senkt auch in geringem Maße das maximale diastolische Potential. Beides verlängert die Zeit bis zur Auslösung des Aktionspotentials. Noradrenalin beschleunigt dagegen die langsame Depolarisation. Wahrscheinlich geschieht dies über eine Hemmung der Kaliumleitfähigkeit [22].

### **inotrope Wirkung**

Hierbei spielen in erster Linie die Ventrikel eine Rolle. Diese werden fast ausschließlich von sympathischen Fasern innerviert. Das Noradrenalin verstärkt den Einstrom von  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen in die Herzmuskelzellen während des Aktionspotentials. Diese Ionen gelangen zunächst in die intrazellulären  $\text{Ca}^{++}$ -Speicher. Während der folgenden Aktionspotentiale wird dann vermehrt  $\text{Ca}^{++}$  freigesetzt und dadurch die Kontraktionskraft der Zelle verstärkt. Sympathische Innervation erhöht also zeitverzögert die Kontraktionskraft des Herzens.

### **dromotrope Wirkung**

Die atrioventrikuläre Überleitungszeit wird durch die Aufstrichsteilheit des Aktionspotentials der AV-Knoten-zellen bestimmt: je steiler der Aufstrich, desto kürzer ist die Überleitungszeit. Noradrenalin erhöht die Aufstrichsteilheit durch die Förderung des  $\text{Ca}^{++}$ -Einstroms während des Aktionspotentials, Acetylcholin fördert den repolarisierenden  $\text{Ca}^{++}$ -Ausstrom und hemmt wahrscheinlich auch den  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom.

## **2.2 Kreislaufregulation**

Der Blutkreislauf besteht aus den in Serie geschalteten Kreisläufen des Körpers und der Lunge. Von kurzen Abweichungen abgesehen, muß die Auswurfleistung der beiden Herzhälften exakt aufeinander abgestimmt sein, um Blutstauungen zu vermeiden.

Ein präziser Mechanismus ermöglicht beim gesunden Menschen eine bis zu fünffache Steigerung des Herzminutenvolumens und eine exakte Anpassung der Leistung beider Herzhälften. Dieser Mechanismus unterteilt sich in die intrakardiale Regulation und die extrakardial ausgelöste Regulation.

### **2.2.1 Intrakardiale Regulation**

Die intrakardiale Regulation beruht darauf, daß die Kraftentfaltung einer Herzmuskelzelle positiv mit ihrer Vordehnung zusammenhängt. Innerhalb der physiologischen Grenzen gilt demnach: Je besser die Herzkammern mit Blut vorgefüllt sind, um so größer ist die Kraftentwicklung und damit die Auswurfleistung des Herzens. Dieser Mechanismus der Bewältigung einer vermehrten diastolischen Füllung durch den Auswurf eines größeren Schlag-

volumens bei konstanter Schlagfrequenz und ohne nervale Innervation heißt nach seinen Entdeckern Frank-Starling-Mechanismus.

## 2.2.2 Kurzfristige extrakardiale Regulation

Im Hinblick auf das Modellziel gehe ich hier nur auf die kurzfristigen extrakardial ausgelösten Regulationsmechanismen ein. Die größte Bedeutung hat der **Barorezeptorenreflex**, der für die direkte Blutdruckregulation verantwortlich ist. Die Barorezeptoren sitzen in den Wänden der großen thorakalen Arterien und Halsarterien; die funktionell wichtigsten liegen im Aortenbogen und in den Carotissinus (Abb. 2.5). Barorezeptoren reagieren auf die Dehnung der Gefäßwände. Sie sind Proportional-Differential-Fühler.

Bei stationärem, also künstlichem, Dehnungsdruck reagieren die Barorezeptoren mit kontinuierlichen Impulsmustern. Der Frequenzanstieg zeigt bei zunehmendem arteriellen Druck einen S-förmigen Verlauf mit annähernd linearer Steigung zwischen 80 und 180 mm Hg. Unter physiologischen Bedingungen reagieren die Barorezeptoren mit rhythmischen Frequenzmustern, bei denen die Frequenz mit steigender Amplitude und zunehmender Anstiegssteilheit des Drucks wächst. Die Frequenz ist also bei gleichem Druck während des Druckanstiegs höher als während des Druckabfalls.

Die Barorezeptorimpulse hemmen die sympathischen und fördern die parasympathischen Neurone im Bereich der sogenannten medullären bzw. rhombencephalen Kreislaufzentren des Hirnstamms. Dies hat eine Herabsetzung der Herzfrequenz, der Kontraktionskraft des Herzens, sowie eine Verringerung des totalen peripheren Widerstandes durch Gefäßdilatation zur Folge.

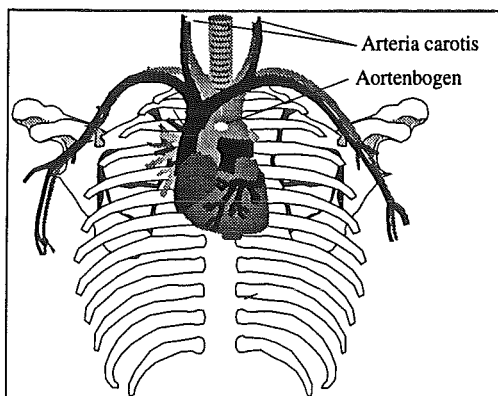


Abbildung 5. Lage der wichtigsten Barorezeptoren



## 2.3 Atmung

Im Gegensatz zum Herzen kommt die Atmung zum Stillstand, wenn Schädigungen im zentralen Nervensystem an bestimmten Stellen auftreten, bzw. die efferenten Nerven zu den Atemmuskeln durchgetrennt werden. Dies und die für die Atemtätigkeit notwendige gute Koordinierung der rhythmischen Kontraktion verschiedener Muskelgruppen lassen auf die Existenz eines übergeordneten zentralen Substrats, das die Muskeltätigkeit koordiniert und in dem der Anstoß zur Aktivität überhaupt erst entsteht, schließen.

### Rhythmogenese der Atmung

Für die Entstehung des Atemrhythmus ist ein komplexes Zusammenspiel respiratorischer Neurone im Stammhirn verantwortlich. Gemäß ihres Entladungsmusters bezüglich des Atemzyklus werden 6 Klassen respiratorischer Neurone unterschieden [20]:

- spätexpiratorische Neurone
- postinspiratorische Neurone
- frühinspiratorische Neurone
- rampinspiratorische Neurone
- spätinspiratorische Neurone
- bulbospinale inspiratorische Neurone.

Das Zusammenwirken der verschiedenen Neuronenklassen bei der Entstehung des Atemrhythmus ist noch nicht vollständig geklärt.

Über entsprechende efferente Nervenfasern steuern die respiratorischen Neurone die für die Atemmechanik notwendige Muskulatur. Der Nervus phrenicus innerviert z.B. das Zwerchfell. Seine Entladungsfrequenz steigt während der Inspiration kontinuierlich an und erreicht während der Expiration ein Minimum (Abb. 6). Ableitungen des Nervus phrenicus werden seit langem als Indikator für die Aktivität des Atemzentrums (Gesamtheit der inspiratorischen Neurone) benutzt und dienen als erster Nachweis für das Weiterbestehen der zentralen Automatie nach Stilllegung der Atemmechanik.

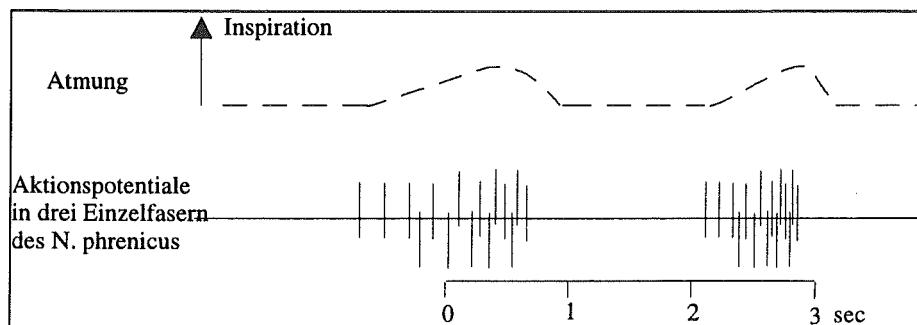


Abbildung 6. Aktionspotentiale dreier Einzelfasern vom Nervus Phrenicus der Katze (nach [16]).

Der von diesen Neuronenklassen autonom erzeugte Atemrhythmus wird über Informationen von peripheren Rezeptoren und von zentralen Strukturen an die verschiedenen Neuronenklassen ständig an die Bedürfnisse des Organismus angepaßt. Die Anpassung geschieht neben der Variation des Rhythmus auch über die Atemtiefe. Bei Ruheatmung liegt das Verhältnis Expirationszeit zu Inspirationszeit bei 2:1. Bei körperlicher Arbeit gleichen sich die Zeiten an. Dabei wird insbesondere die sogenannte expiratorische Pause verkürzt.

## **2.4 Kardiorespiratorische Interaktion**

Das kardiovaskuläre und das respiratorische System können als ein kardiorespiratorisches System angesehen werden [17]. Dieser Gedanke resultiert aus Untersuchungen über die Beziehung zwischen dem Atemrhythmus in motorischen Afferenzen und einem im Frequenzbereich der Atmung liegenden Rhythmus im arteriellen Blutdruck bzw. in der Herzfrequenz. Die Atemeinwirkung auf den Kreislauf läßt sich in die atemmechanische Modulation des Pulsdrucks und in die zentrale respiratorische Modulation sympathischer und parasympathischer kardialer Ursprungsneurone sowie in die zentrale respiratorische Modulation der barorezeptorischen Informationsverarbeitung einteilen.

Auf die Rückwirkung des Kreislaufs auf die Atmung über die peripheren Rezeptoren sowie auf die abgestimmte Anpassung von Atmung und Kreislauf bei körperlicher Leistung soll hier nicht eingegangen werden. Diese Wechselwirkungen werden im Modell nicht berücksichtigt. Die Situation einer vom Kreislauf unbeeinflussten Atmung entspricht annähernd der willkürlichen Atmung nach einem vorgegebenen Rhythmus (Taktatmung). Auf die Probleme der Vergleichbarkeit von Taktatmung und Ruheatmung wird bei der Auswertung der Meßreihen in Kapitel 4 eingegangen.

### **2.4.1 Zentrale Synchronisation der Aktivität inspiratorischer Neurone und sympathischer und parasympathischer Ursprungsneurone**

Mit der zentralen Synchronisation der Aktivität inspiratorischer Neurone und der sympathischen bzw. parasympathischen Ursprungsneurone sind alle Effekte bezüglich der Herzschlaglängenvariation gemeint, die synchron zur Aktivität der inspiratorischen Neurone verlaufen und die auch bei fehlender mechanischer Atemtätigkeit zu beobachten sind. Es ist meines Wissens nicht geklärt, ob es sich dabei um eine Kopplung des Kreislaufs an die Aktivität der respiratorischen Neurone handelt oder ob vielmehr respiratorische Neurone und die betrachteten Modulationen innerhalb des Kreislaufs nur einen gemeinsamen zentralen Rhythmus widerspiegeln.

#### **a) direkte Synchronisation**

Während der Inspirationszeit kommt es zu einer synchronen Aktivitätssteigerung von inspiratorischen Neuronen und sympathischen Ursprungsneuronen [6,9] bei gleichzeitiger postsynaptischer Hemmung von kardialen parasympathischen Ursprungsneuronen [12]. Diese rhythmische Aktivitätsmodulation läßt sich in fast allen efferenten sympathischen Nervenfasern nachweisen. Sie führt insbesondere zu einem schnellen Herzfrequenzanstieg und zu einer aufgrund von Laufzeitdifferenzen und speziellen Eigenschaften der glatten Gefäßmuskulatur verzögert einsetzenden peripheren Gefäßverengung. Eine atemrhythmische Variation der arteriellen Zeitkonstante, die von der peripheren Vasokonstriktion abhängt, läßt sich in den von mir aufgenommenen Meßreihen nur schwach erkennen (Abb. B1 bis B3).

#### **b) indirekte Synchronisation**

Zur Untersuchung der "Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz" simulierten Koepchen et al. [15] bei narkotisierten Hunden zu verschiedenen Zeiten innerhalb des Atemrhythmus plötzliche Blutdruckerhöhungen. Die Simulation des Blutdruckanstiegs erfolgte entweder über direkte elektrische Reizung des Carotissinusnervs (dieser Nerv leitet die kodierte Information über die Höhe und die Anstiegssteilheit des arteriellen Blutdruckes zum Gehirn) oder mit Hilfe von Druckänderungen im Blindsackpräparat des Carotissinus. Die Autoren hoben in der Veröffentlichung u.a. folgende Ergebnisse hervor:

- Die zu erwartende reflektorische Verlangsamung des Herzschlages als Antwort auf die simulierte Blutdruckerhöhung erfolgte nicht zu allen Reizzeitpunkten innerhalb des Atemzyklus. Während der Expirationsphase verlängerten sich die Herzschlagabstände nach einem Carotis-Sinusreiz. Schon zum Ende der Expirationsphase nahm die Herzfrequenzantwort auf die pressorezeptorischen Reize ab, verschwand im Laufe der Inspirationsphase fast vollständig und setzte mit dem Expirationsbeginn sprunghaft wieder ein (Abb. 7). Eckbert et al. [10] kamen bei entsprechenden Messungen am Menschen zu qualitativ gleichen Resultaten (Abb. 8).

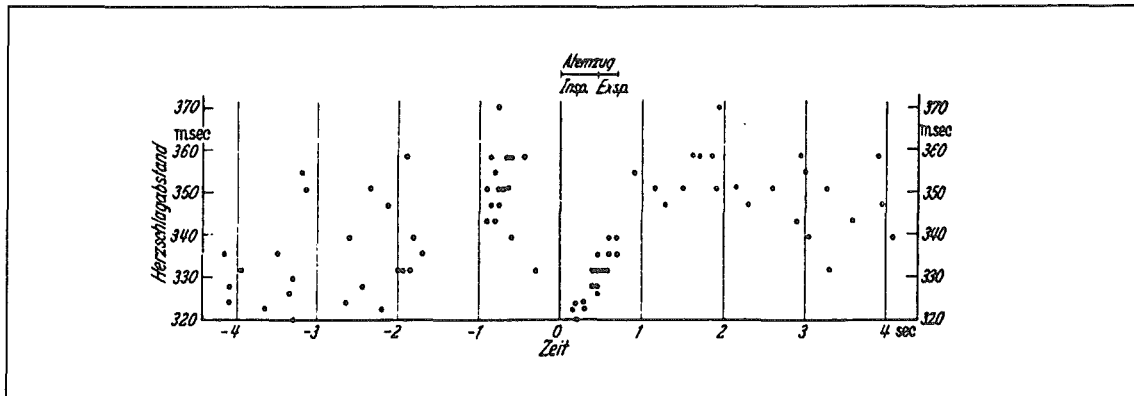


Abbildung 7. Bestimmung der atemphasischen Schwankungen des Effektes von Reizungen des Carotissinus-Nerv auf die Herzschlaglänge bei narkotisierten Hunden. Reizerfolge von 40 Einzelreizen, gemessen an der Verlängerung des dem Reiz folgenden Herzschlagintervalles, in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Reizes in der Atemphase. Die Ausgangsherzschlaglänge vor jedem Reiz betrug 320 ms. Der Zeitpunkt 0 bezeichnet den Inspirationsbeginn. Jeder Meßwert ist doppelt eingetragen: einmal als Abstand zum vorangegangenen Inspirationsbeginn (neg. Zeit) und einmal als Abstand zum folgenden Inspirationsbeginn (pos. Zeit). nach [15]

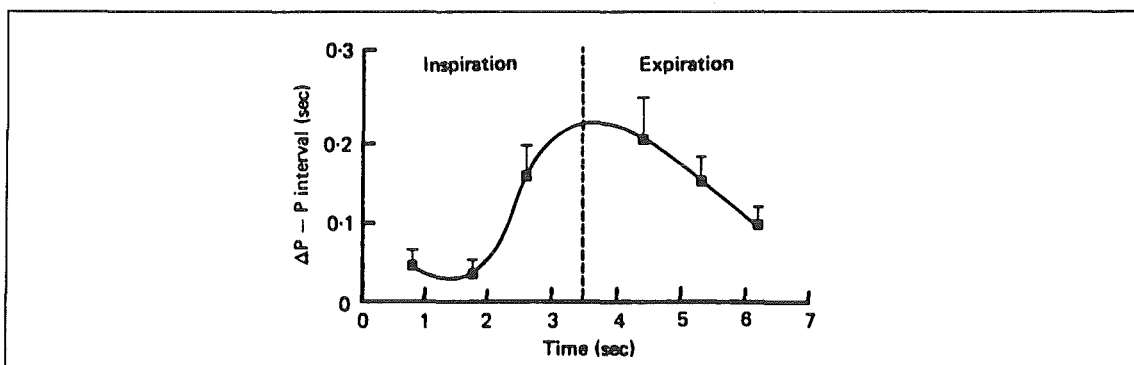


Abbildung 8. Bestimmung der atemphasischen Schwankung des Effekts von simulierten Blutdruckspitzen auf die Herzschlaglänge bei wachen Probanden. Die Blutdruckspitzen wurden durch eine den Hals luftdicht umschließende Kammer simuliert. Auf der y-Achse sind die Mittelwerte der auf die Barorezeptorreize folgenden maximalen Herzschlaglängenänderungen aufgetragen. nach [10]

- Knapp überschwellige Carotissinus-Reize summierten sich in ihrer Wirkung über mehrere Herzschläge hinweg, wenn sie expiratorisch gesetzt wurden. Wenn die Reize inspiratorisch gesetzt wurden, blieben sie wirkungslos. Sogar Reize, die für sich alleine keine Wirkung zeigten, beeinflussten die Herzschlaglänge, wenn sie nur mindestens zu zweit während der Expiration in einem Abstand von bis zu 0,5 s gesetzt wurden.
- "Bei der zentralen Summation ist mit Zeiten zu rechnen, die sich über mehrere Sekunden erstrecken und den Zeitbedarf des Einzelreflexes weit überschreiten. Wir können damit über unsere früheren Ergebnisse hinausgehend feststellen, daß die 'Trägheit' des Systems der nervösen Herzfrequenzsteuerung in der vollen Anpassung der Änderungen der afferenten Erregungsgröße nicht nur durch die peripheren Übertragungsvorgänge am Herzen, sondern auch zentral bedingt ist."
- Auch bei zentral bedingtem Ausfall von Atemzügen (fehlende elektrische Aktivität im Nervus phrenikus) wurde während der Zeit, während der die Inspiration zu erwarten gewesen wäre, eine verminderte pressorezeptorische Herzfrequenzantwort beobachtet.

- "Die Verlangsamung der Herzfrequenz bei respiratorischer Arrhythmie durch schrittweise Erhöhung des afferenten Zustroms (der Reize) zum Vaguszentrum erfolgt in einer charakteristischen Weise: Die längeren Herzschläge werden dabei stärker vergrößert als die kürzeren. ... Um diese besondere Zunahme der respiratorischen Arrhythmie bei steigender Vagustonisierung zu erklären, muß man entweder eine mehr als additive rhythmische Förderung und Hemmung der Afferenz oder eine nicht lineare Charakteristik im Vaguszentrum bei der Umwandlung in efferente Erregungen annehmen."

Unter zusätzlicher Berücksichtigung anderer Befunde, "die auf eine gemeinsame zentrale Rhythmik in verschiedenen Systemen hindeuten", schlugen die Autoren als Schema von zentralen Verschaltungen das in Abb. 9 gezeigte Schaubild vor.

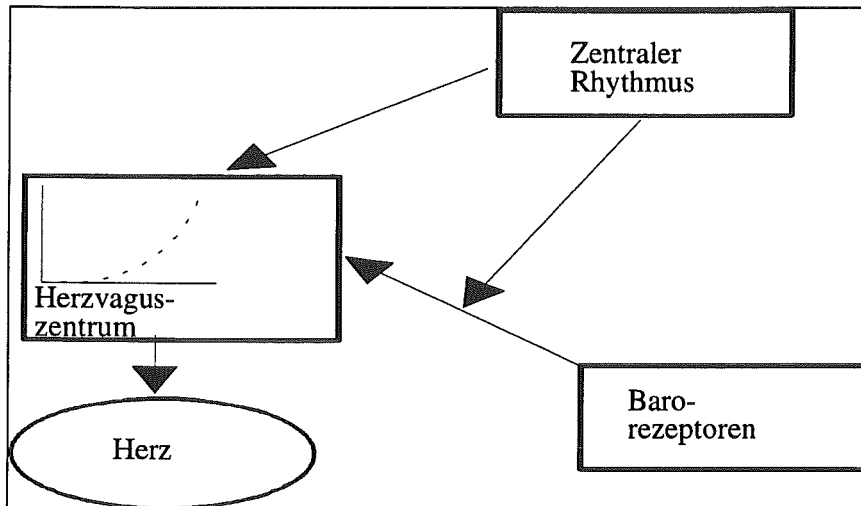


Abbildung 9. Mögliches Verschaltungsschema der zentralen Strukturen [15]

## 2.4.2 Atemmechanische Kopplung

Der Einfluß der Atemmechanik auf den Kreislauf geschieht über eine Modulation des venösen Rückflusses zum Herzen [1]. Dabei ist die atemmechanische Beeinflussung der diastolischen Vorfüllung der beiden Herzhälften gegensinnig. Der während der Inspiration abgesenkte intrathorakale Druck weitet die intrathorakalen Gefäße. Dies bedeutet für die linke Herzhälfte eine Verminderung der diastolischen Vorfüllung, da die vergrößerte Kapazität der Lungengefäße das Druckgefälle zur linken Herzhälfte abflacht. Das Druckgefälle zwischen den abdominellen und den intrathorakalen Gefäßen und damit das Druckgefälle zur rechten Herzhälfte hin steigt dagegen während der Inspiration.

Während der Expiration wird dagegen Blut aus den intrathorakalen Gefäßen in die linke Herzhälfte gepreßt und der Blutstrom aus den intraabdominellen Gefäßen in Richtung der rechten Herzhälfte vermindert. Aufgrund der erhöhten Kraftentfaltung bei erhöhter Vordehnung der Herzmuskelzellen variiert damit der Pulsdruck parallel zum intrathorakalen Druckverlauf.

### 3. Modellierung der respiratorischen Sinusarrhythmie

Das vorliegende Modell (Abb. 10) verknüpft die zeitkontinuierliche Darstellung der sympathischen ( $E_s(t)$ ) und parasympathischen ( $E_p(t)$ ) Innervation und des Spannungsverlaufs ( $U_s(t)$ ) einer Schrittmacherzelle des Herzens mit einer zeitdiskreten Darstellung der Kreislaufgrößen diastolischer ( $Pd_n$ ) und systolischer ( $Ps_n$ ) Blutdruck, Pulsdruck ( $Pp_n$ ), arterielle Zeitkonstante ( $T_n$ ) und Barorezeptoraktivität ( $b_n$ ).

Der direkte und indirekte zentrale ( $Rz(t)$ ,  $Rb(t)$ ) und der mechanische respiratorische ( $Rm(t)$ ) Einfluß werden als vom Modellzustand unabhängige Oszillatoren betrachtet.

#### 3.0 Ziel des Modells

Mit dem Modell soll die Dynamik der Herzschlaglängen und der Kreislaufgrößen diastolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck, Pulsdruck und arterielle Zeitkonstante unter Einfluß eines konstanten Atemrhythmus reproduziert werden können. Das Modell soll sich dabei auf die Ruhesituation pathologisch nicht auffälliger Probanden beziehen. Eine Modellierung der Leistungsanpassung ist nicht vorgesehen.

Unter Berücksichtigung des physiologischen Standardwissens soll das Modell einen Kompromiß zwischen Überschaubarkeit und physiologischer Übertragbarkeit darstellen. Durch Vergleich der Modelldynamik mit physiologischen Messungen soll eine Wichtung der Einflüsse der verschiedenen postulierten Mechanismen an der Ausprägung der respiratorischen Sinusarrhythmie ermöglicht werden.

Im folgenden werden die Gleichungen der Modellvariablen unter Berücksichtigung der im vorigen Kapitel erläuterten physiologischen Grundlagen hergeleitet. Dabei werden zur Unterstützung einzelner Modellannahmen Ergebnisse aus den von mir aufgenommenen Messungen verwendet. Die Darstellung der Kreislaufvariablen lehnt sich eng an ein Schlag-zu-Schlag-Modell des kardiovaskulären Systems von deBoer et al. [8] an. Dieses Modell wird im Anhang F vorgestellt.

#### Vorbemerkung zur Terminologie

Die zeitliche Zuordnung der Modellvariablen untereinander ist der Abbildung 11 zu entnehmen. Für die Herzschlaglänge wird die verbreitete Bezeichnung **RR** verwendet, obwohl das Modell zunächst einmal die **PP**-Intervalle generiert. Das Ende des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle wird als Beginn des neuen Herzschlages angesehen. Der kontinuierliche Zeitanteil des Modells wird zu diesem Zeitpunkt jeweils auf Null gesetzt:

$$t = t_n + t' \quad (3.1)$$

mit

$$t_n = \sum_{i=1}^{n-1} RR_i \quad (3.2)$$

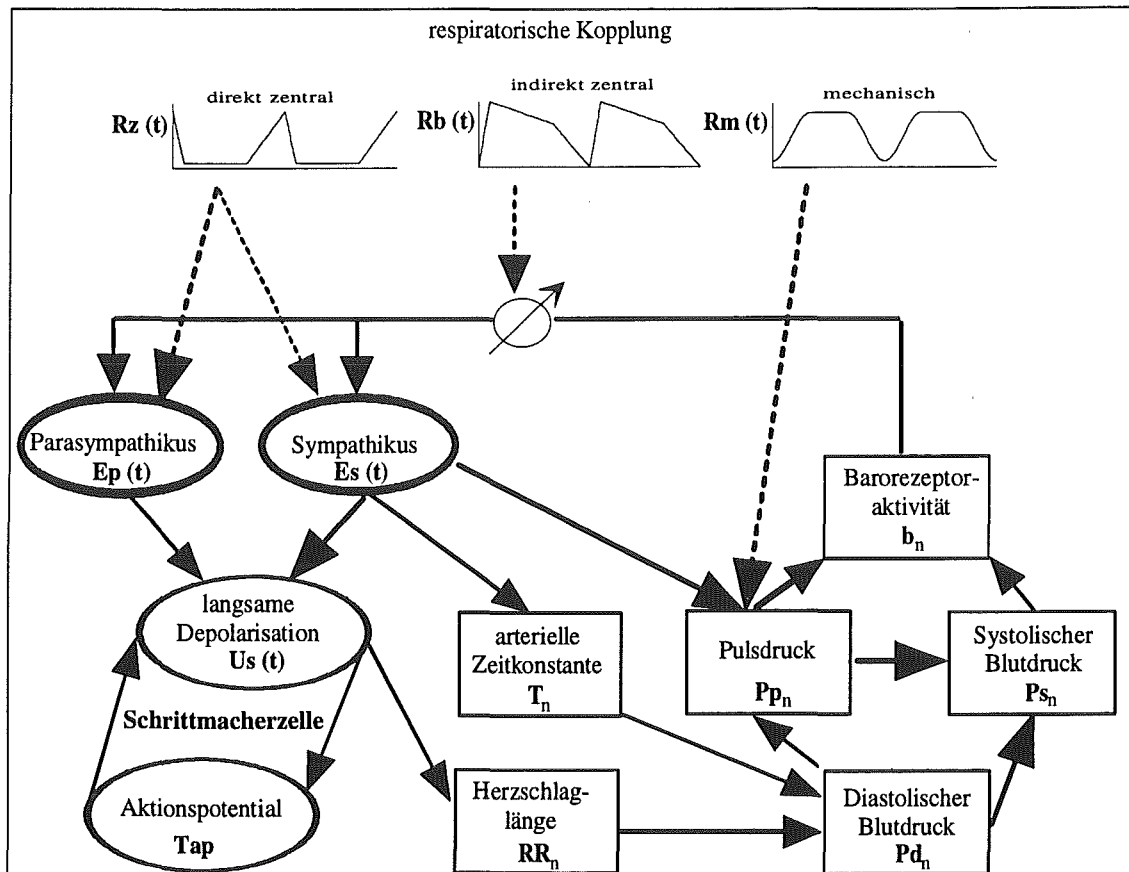


Abbildung 10. Modellschema: Die in Ovalen stehenden Größen werden zeitkontinuierlich dargestellt, die in den Kästchen stehenden Größen sind jeweils für einen Herzschlag definiert.

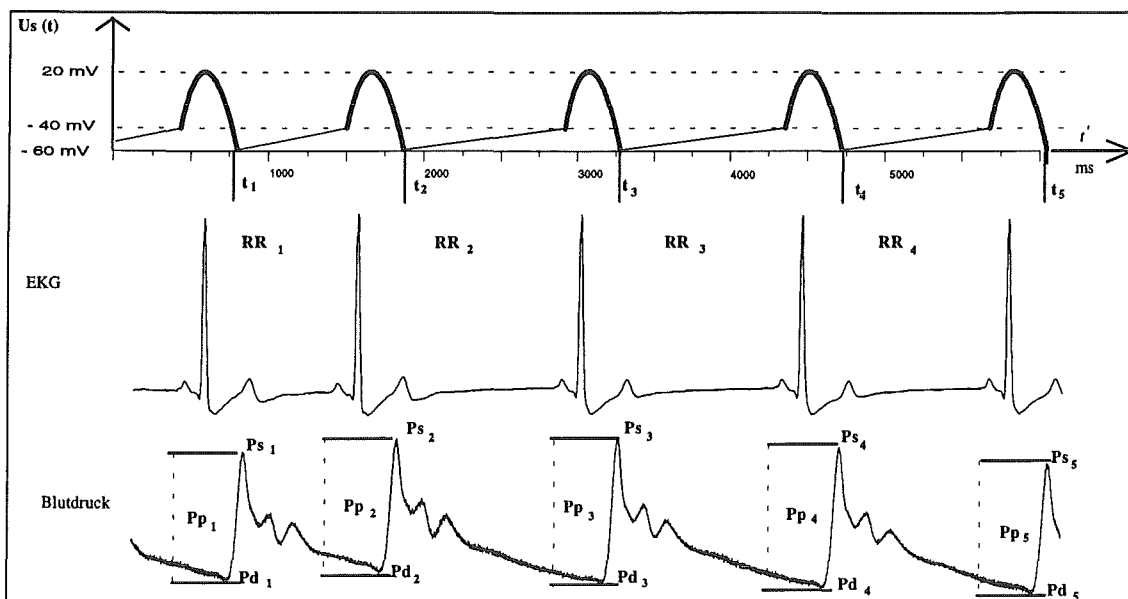


Abbildung 11. Zeitliche Zuordnung der Modellvariablen untereinander und bezüglich der EKG- und Blutdruckmessung der Meßreihe von Proband 2, Taktatmung:  $TT=6,3$  s. Der Beginn des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle (oben) wird dem Beginn der P-Welle des EKGs zugeordnet. Der Verlauf der langsamen Depolarisation ist idealisiert als Gerade dargestellt; tatsächlich hängt die Depolarisationsgeschwindigkeit im Modell von der vegetativen Innervation, und diese wiederum von der Zeit ab.

### 3.1 Modellierung der Autorhythmie des Herzens

Für das nichtpathologische Herz lassen sich zwei wichtige Feststellungen treffen:

- Die Variabilität der Herzschlaglänge ist beinahe vollständig auf die Variabilität der RP - Intervalle zurückzuführen. Sie hat also ihre Ursache in der Variation der Dauer der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential der aktuellen Schrittmacherzelle (Abb. 12).
- Die lange Refraktärzeit der Herzmuskelzellen verhindert eine Rückwirkung der potentiellen Schrittmacher (AV-Knoten, Purkinjefasern, His-Bündel) auf den aktuellen Schrittmacher im Sinusknoten.

Die Ursache der Variabilität der Dauer der langsamen Depolarisation der aktuellen Schrittmacherzelle liegt also entweder in der Dynamik der Schrittmacherzelle selbst oder ist auf äußere Einflüsse, insbesondere auf die sympathische und parasympathische Innervation, zurückzuführen.

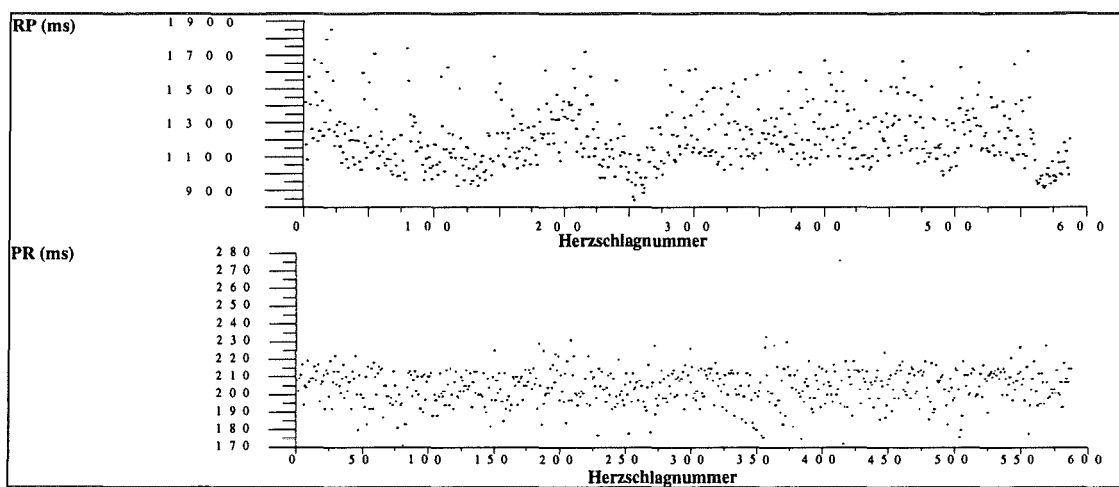


Abbildung 12. Auftragung der RP - Intervalle (oben) und der PR - Intervalle (unten) von Proband 1, Taktatmung: TT = 6,7 s; beachte die unterschiedliche Skalierung.

Vor diesem Hintergrund wird die gesamte Dynamik des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystem des Herzens durch das Modell einer Sinusknotenzelle repräsentiert.

Die bei der intrazellulären Ableitung ins Auge fallende Zweiteilung des Spannungsverlaufs in die **langsame Depolarisation bis zum Schwellenpotential** einerseits und das **Aktionspotential** andererseits bildet die Grundlage des Herzmodells.

#### 3.1.1 Aktionspotential

Abbildung 13 zeigt, daß bei sympathischer und parasympathischer Innervation die Dauer und die Form des Aktionspotentials einer Sinusknotenzellen nahezu konstant bleibt. Da Zellen ganz allgemein während eines Aktionspotentials auf äußere Einflüsse nicht reagieren, werden im Modell die Aktionspotentiale einfach durch eine konstante Zeitverzögerung jeweils zwischen Ende und Beginn der langsamen Depolarisationsphasen beschrieben.

Als Aktionspotentialdauer  $T_{ap}$  wurde in allen Simulationen

$$T_{ap} = 300 \text{ ms} \quad (3.3)$$

verwendet. Das Aktionspotential beginnt mit Überschreiten des Schwellenpotentials von  $U(T_s) = -40 \text{ mV}$  (Abb. 3.5).

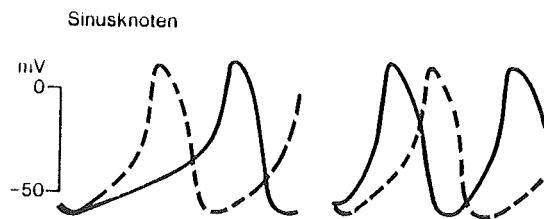


Abbildung 13.  
l.: Grundfrequenz (gestr. Linie) und  
parasympathische Innervation  
r.: Grundfrequenz (gestr. Linie) und  
sympathische Innervation  
nach [22]

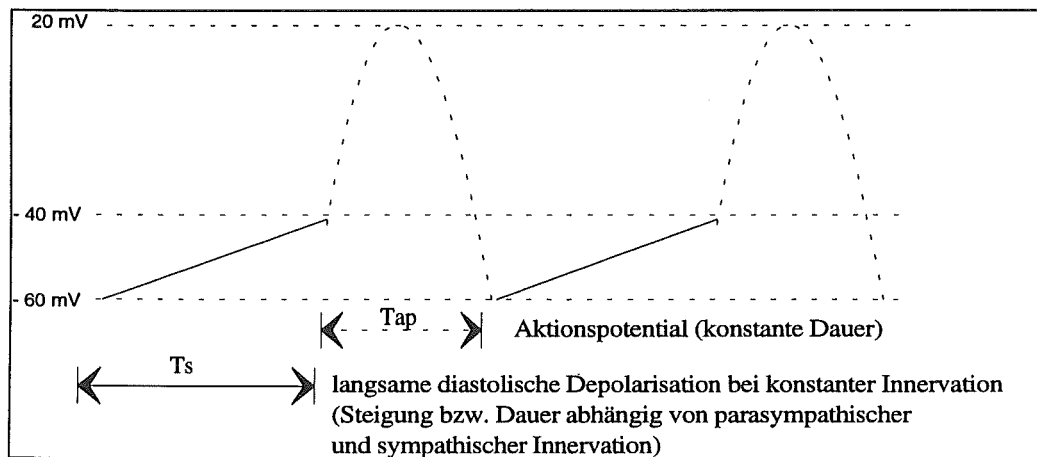


Abbildung 14. Modell der Schrittmacherzelle

### 3.1.2 Langsame Depolarisation bis zum Schwellenpotential

Es werden konstante Anfangs- und Endspannungen für die langsame Depolarisation entsprechend Abbildung 14 angenommen:

$$U_s(t_n) = -60 \text{ mV} \quad (3.4) \quad (\text{maximales diastolisches Potential})$$

$$U_s(t_n + T_s) = -40 \text{ mV} \quad (3.4a) \quad (\text{Schwellenpotential})$$

Die Depolarisationsgeschwindigkeit  $\dot{U}_s$  soll als Funktion der sympathischen und parasympathischen Innervation folgende Eigenschaften besitzen:

- Sättigungsverhalten sowohl für überwiegend sympathische Innervation als auch für überwiegend parasympathische Innervation.
- Die Variation der resultierenden Herzschlaglänge soll bei zeitlich konstantem vegetativen Einfluß als Produkt der sympathischen und parasympathischen Innervation darstellbar sein.



Mit der zweiten Bedingung soll eine möglichst gute Übereinstimmung mit bewährten Modellansätzen aus der Literatur erzielt werden. Rosenblueth und Simeone schlugen 1935 folgenden Ansatz vor [nach 24]:

$$RR_n = RR_0 * (1 + \frac{f_s}{RR_0 * (k_1 + k_2 * f_s)}) * (1 - \frac{f_p}{RR_0 * (k_3 + k_4 * f_p)})$$

$f_s$  und  $f_p$  bezeichnen die sympathische bzw. die parasympathische Aktivität. Die Darstellung der Herzrate als ein Produkt von Faktoren, die jeweils nur von der sympathischen bzw. parasympathischen Aktivität abhängen, wird in vielen Modellansätzen verwendet.

Beide Bedingungen werden mit folgendem Ansatz erfüllt:

$$\dot{U}_{s_n}(t') = \dot{U}_{s_{de}} * (1 + \beta_s) * \frac{\exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t'))}{1 + \beta_s * \exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t'))} \quad (3.5)$$

Die Größen  $E_{p_n}(t')$  und  $E_{s_n}(t')$  stehen für die Konzentration des parasympathischen bzw. des sympathischen Neurotransmitters am Herzen; sie werden später erläutert. Werden die Neurotransmitterkonzentrationen während des laufenden Herzschlages als konstant angenommen, läßt sich die Herzschlaglänge explizit angeben:

$$\begin{aligned} RR_n &= Tap + 20 \text{ mV} * \frac{1 + \beta_s * \exp(-E_{p_n} + E_{s_n})}{\dot{U}_{s_{de}} * (1 + \beta_s) * \exp(-E_{p_n} + E_{s_n})} \\ &= Tap + \frac{20 \text{ mV}}{\dot{U}_{s_{de}} * (1 + \beta_s)} * (\beta_s + \exp(E_{p_n}) * \exp(-E_{s_n})) \\ &= RR_{min} + \frac{(RR_{min} - Tap)}{\beta_s} * \exp(E_{p_n}) * \exp(-E_{s_n}) \end{aligned}$$

Der gewählte Ansatz besitzt die gewünschten Eigenschaften. Die Verwendung der Exponentialfunktion bringt für die numerische Simulation den Vorteil, daß keine Singularitäten auftreten können.

$\dot{U}_{s_{de}}$  steht für die Geschwindigkeit der langsamen diastolischen Depolarisation der Sinusknotenzellen eines denervierten Herzen. Ein denerviertes menschliches Herz schlägt in etwa mit einer Frequenz von  $120 \text{ min}^{-1}$ ; diese Frequenz entspricht ungefähr der doppelten normalen Ruhfrequenz. In Ruhe überwiegt also bei weitem der parasympathische Einfluß auf das Herz. Bei einer Aktionspotentialdauer von 300 ms und den oben angegebenen Randbedingungen gilt also mit

$$\begin{aligned} RR_{de} &= 500 \text{ ms} = \frac{20 \text{ mV}}{\dot{U}_{s_{de}}} + 300 \text{ ms} \\ \Rightarrow \dot{U}_{s_{de}} &= 100 \frac{\text{mV}}{\text{s}} \end{aligned} \quad (3.6)$$

Die Depolarisationsgeschwindigkeit konvergiert für große parasympathische Innervation gegen Null, bzw. die resultierende Herzschlaglänge wird unendlich. Dies entspricht dem

Aussetzen des Herzschlages z.B bei der extremen Barorezeptorreizung durch einen Handkantenschlag auf die Halsschlagader.

Mit dem Parameter  $\beta_s$  wird die maximale Depolarisationsgeschwindigkeit festgelegt. Sie entspricht dem Zustand maximaler  $\text{Ca}^{++}$ -Leitfähigkeit und minimaler  $\text{K}^+$  Leitfähigkeit der Zellmembran. Sie wird im Modell mit 200 mV/s angenommen.

Mit

$$\begin{aligned}\dot{U}_{s_{\max}} &= 200 \frac{\text{mV}}{\text{s}} = \lim_{x \rightarrow \infty} \left( \dot{U}_{s_{\text{de}}} * (1 + \beta_s) * \frac{\exp(x)}{1 + \beta_s * \exp(x)} \right) \\ &= \dot{U}_{s_{\text{de}}} * \left( 1 + \frac{1}{\beta_s} \right)\end{aligned}$$

gilt

$$\frac{1}{\beta_s} = \frac{200 \frac{\text{mV}}{\text{s}}}{\dot{U}_{s_{\text{de}}}} - 1 = 1, \quad (3.7)$$

Das Modell ermöglicht mit der Wahl von  $\beta_s = 1$  minimale Herzschlaglängen von 400 ms und mit der aus der Sättigungscharakteristik der Barorezeptoren folgenden maximalen parasympathischen Innervation (siehe 3.2.5) maximale Herzschlaglängen von über 10 s. Der kürzeste Herzschlag der von mir aufgenommenen Zeitreihen war 610 ms, der längste Herzschlag 2064 ms lang. Mit der gewählten Bandbreite möglicher Modell-Herzschlaglängen ist somit gewährleistet, daß "vernünftige" Herzschlaglängen aus den Simulationen tatsächlich auf die im Modell formulierten Rückkopplungsschleifen und nicht auf eine im voraus beschränkte Herzschlaglängenvariabilität zurückzuführen ist.

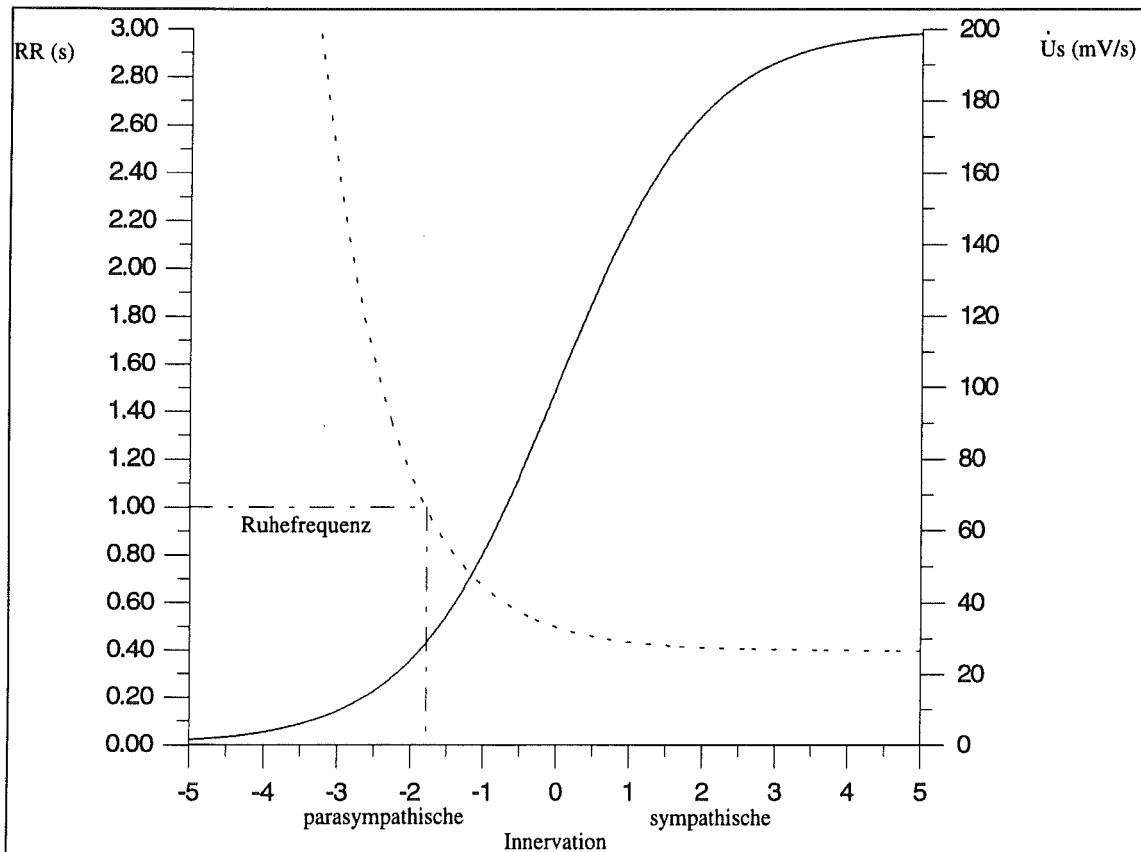


Abbildung 15. Verlauf der Geschwindigkeit der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential und der resultierenden Herzschlaglänge in Abhängigkeit vom parasympathischen und sympathischen Effekt auf die Schrittmacherzelle.

In Abbildung 15 ist die Beziehung der sympathischen bzw. parasympathischen Innervation zur resultierenden Depolarisationsgeschwindigkeit bzw. Herzschlaglänge graphisch dargestellt. Deutlich zu sehen ist die sensitive Abhängigkeit der Herzschlaglänge von der vegetativen Innervation bei hohem parasympathischen Tonus. Der gewählte Ansatz stellt eine Alternative für die von Koepchen et al. [15] vorgeschlagene Annahme einer zentralen nichtlinearen Parasympathikusverstärkung dar.

Da die Aktivitäten von Parasympathikus und Sympathikus zeitabhängig sind, kann die Dauer der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential, bzw. die Herzschlaglänge, nur implizit angegeben werden:

$$20 \text{ mV} = \int_0^{T_{s_n}} (2 * \dot{U}_{s_{de}} * \frac{\exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * Rz(t_n + t'))}{1 + \exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * Rz(t_n + t'))}) dt' \quad (3.8)$$

$$RR_n = T_{s_n} + T_{ap}. \quad (3.9)$$

Der Term  $c_z * Rz(t_n + t')$  beschreibt die direkte zentrale Modulation im Zusammenhang mit der Atmung; der entsprechende Kurvenverlauf wird am Ende des Kapitels angegeben.

## 3.2 Modellierung der Kreislaufgrößen

Das Modell ist so angelegt, daß mit  $T_s$  die Herzschlaglänge und damit auch alle anderen Kreislaufgrößen festgelegt sind.

### 3.2.1 Diastolischer Blutdruck $P_d$

Unter dem diastolischen Druck wird allgemein der niedrigste arterielle Druck während eines Herzschlages verstanden. Zu seiner Beschreibung hat sich in der Literatur das sogenannte Windkesselmodell durchgesetzt.

Aufgrund der Dehnbarkeit der arteriellen Gefäße wird die diskontinuierliche systolische Strömung direkt hinter der Aortenklappe in der Aorta Ascendens in eine kontinuierliche, wenn auch nicht gleichmäßige, Strömung in den peripheren Gefäßen verwandelt. Die Dehnbarkeit der Gefäße dämpft somit einerseits die systolische Druckspitze in den Gefäßen und verhindert andererseits einen Blutstillstand in den Gefäßen während der Diastole.

Das Problem, mit einer diskontinuierlichen Pumpe eine relative gleichmäßige Strömung zu erzeugen, wurde in der Technik durch das Anschließen eines oder mehrerer Windkessel an ein ansonsten starres Rohrleitungssystem gelöst. Die Energie in den Druckspitzen der Pumpe wird mittels eines Gases in den abgeschlossenen Kesseln in potentielle Energie verwandelt. Während des Druckabfalls expandiert das Gas und setzt die vorher gespeicherte potentielle Energie wieder in kinetische Energie der Flüssigkeit um. Nach dieser technischen Lösung wird auch die mathematische Beschreibung des diastolischen arteriellen Druckverlaufes "Windkesselmodell" genannt:

$$P_{d_n} = c_d * P_{s_{n-1}} * \exp(-\frac{RR_{n-1}}{T_{n-1}}) \cdot \quad (3.10)$$

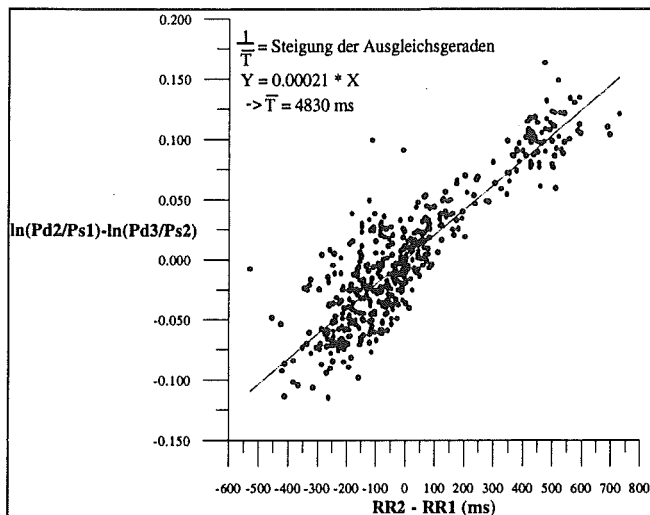


Abbildung 16. Durch Verknüpfung der Tripel  $(Pd_n, Ps_{n-1}, RR_{n-1})$  und  $(Pd_{n+1}, Ps_n, RR_n)$  läßt sich die mittlere arterielle Zeitkonstante einer Meßreihe graphisch bestimmen.

$T_{n-1}$ , die arterielle Zeitkonstante, ist die Zeit, während der der Blutdruck um den Faktor  $1/e$  gefallen ist. Sie ist das Produkt aus dem Gefäßwiderstand und der elastischen Rückstellkraft der Aorta. Der Faktor  $c_d$  wird nach deBoer et al [xx] durch die Arbeitspunkte aller Kreislaufgrößen definiert:

$$c_d = \frac{\overline{Pd}}{\overline{Ps}} * \exp\left(\frac{\overline{RR}}{\overline{T}}\right) . \quad (3.11)$$

Er dient dazu, die Arbeitspunkte der Kreislaufgrößen aufeinander abzubilden; d.h. er sorgt dafür, daß bei einer arteriellen Zeitkonstante  $\overline{T}$  der systolische Blutdruck vom Wert  $\overline{Ps}$  innerhalb der Zeit  $\overline{RR}$  auf den Arbeitspunkt  $\overline{Pd}$  des diastolischen Blutdrucks abfällt.

Wegen der in meinem Modell enthaltenen Nichtlinearitäten entsprechen die Arbeitspunkte hier, anders als beim Modell von deBoer et al., nicht genau den vom Modell generierten Mittelwerten. Insbesondere die Lage der in Abb. 3.6 gezeigten Ruheherzfrequenz bezüglich des stark nichtlinearen Verlaufs der Depolarisationsgeschwindigkeit sollte ein Abweichen der Mittelwerte von den Arbeitspunkten erwarten lassen. Es zeigt sich jedoch bei den Simulationen, daß die generierten Mittelwerte sehr nahe bei den Arbeitspunkten liegen.

Das Windkesselmodell für den diastolischen Blutdruckverlauf läßt sich sehr gut durch die Auswertung der Meßergebnisse verifizieren. Insbesondere ist es möglich, aus den Meßwerten über die Gleichung (3.10) die ansonsten nicht zugängliche mittlere arterielle Zeitkonstante zu bestimmen (Abb. 16).

### 3.2.2 Pulsdruck $Pp_n$

Zur Beschreibung des Pulsdrucks wird der Frank-Starling-Mechanismus, die Variation der Herzkraft aufgrund der sympathischen Innervation, der Einfluß des enddiastolischen Blutdrucks in der Aorta sowie der Einfluß der Atemmechanik auf die enddiastolische Ventrikelfüllung berücksichtigt. Dabei werden diese Einflüsse als kleine Abweichungen vom Arbeitspunkt des Pulsdrucks aufgefaßt. Dies rechtfertigt dann die Annahme einer linearen funktionalen Abhängigkeit im Sinne einer Taylorentwicklung erster Ordnung.

Im Gegensatz zu deBoer et al. wird eine eventuelle Abhängigkeit des Pulsdrucks von der mit der vorhergehenden Herzschlaglänge variierenden enddiastolischen Vorfüllung des Ventrikels nicht berücksichtigt. Vielmehr wird davon ausgegangen, daß der sogenannte Ventilebenenmechanismus für die diastolische Ventrikelfüllung maßgeblich ist:

Während der Ventrikelsystole verschiebt sich die Ventilebene zwischen Vorhof und Ventrikel aufgrund der Längenabnahme des Ventrikels in Richtung Herzspitze. Diese Bewegung wird durch den Rückstoß des ausgeworfenen Blutvolumens unterstützt. Der Vorhof wird also in Längsrichtung gedehnt und das venöse Blut in den Vorhof gesaugt. Mit Erschlaffung des Ventrikels kehrt die Ventilebene bei geöffneten Atrioventrikularklappen in die Ausgangsstellung zurück und schiebt sich so über das Blutvolumen des Vorhofs hinweg.

Die verwendete Formulierung für den Pulsdruck lautet:

$$Pp_n = \overline{Pp} - c_k * (Pd - \overline{Pd}) + hk_n - c_{st} * (Pp_{n-1} - \overline{Pp} - c_m * Rm(t_{n-1})) + c_m * Rm(t_n) \quad (3.12)$$

Die einzelnen Summanden werden im folgenden der Reihe nach erläutert.

**(i) Kompensation diastolischer Blutdruckschwankungen**  $- c_k * (Pd - \overline{Pd})$

Je geringer der arterielle Druck gegen die Ventrikelklappen ist, um so mehr Blut wird während der Systole ausgeworfen und um so höher ist damit auch der Pulsdruck.

**(ii) Variation der Herzkraft**  $+ hk_n \left( = \sum_{i=1}^3 (c_{p_i} * es_{n-i}) \right)$

Dieser Term drückt das treppenstufenförmige Ansteigen der Kontraktilität der Ventrikelmyokardzellen bei sympathischer Innervation aus. Mit  $es_n$  ist im obigen Ausdruck die Variation des über den n-ten Herzschlag gemittelten sympathischen Effekts gemeint; er wird im Abschnitt 3.3.3 eingeführt. Da der durch die sympathische Innervation erhöhte  $Ca^{++}$ -Einstrom in die Zelle zunächst eine verstärkte Füllung der intrazellulären  $Ca^{++}$ -Speicher bewirkt und erst der Füllungsgrad dieser Speicher die Kontraktilität beeinflusst, wird über die sympathische Innervation der letzten drei Herzschläge gemittelt. Dabei werden die Faktoren  $c_{p1}$ ,  $c_{p2}$ ,  $c_{p3}$  dreiecksförmig in der Größenordnung von ca. 1 bis 5 mm Hg angesetzt.

**(iii) Frank-Starling-Mechanismus**  $-c_{st} * (Pp_{n-1} - \overline{Pp} - c_m * Rm(t_{n-1}))$

Dieser Term berücksichtigt die oben schon beschriebene Fähigkeit des isolierten, mit konstanter Frequenz schlagenden Herzens, eine vermehrte diastolische Füllung durch ein größeres Schlagvolumen zumindest teilweise zu bewältigen. Es wird davon ausgegangen, daß eine geringere enddiastolische Vorfüllung ein geringeres Schlagvolumen zur Folge hat. Als Maß für die Abweichung von der mittleren enddiastolischen Vorfüllung wird die Variation des vorangegangenen Pulsdrucks angesetzt. Die Größenordnung von  $c_{st}$  wird nach Interpretation aus [22] mit 0,2 geschätzt. Selbstverständlich hat die Bedeutung des Frank-Starling-Mechanismus und damit auch  $c_{st}$  eine individuell unterschiedliche Gewichtung.

**(iv) Atemmechanische Modulation des Pulsdrucks**  $+c_m * R_m(t)$

Die atemmechanische Modulation wird im Abschnitt Modellierung der kardiorespiratorischen Interaktion erläutert.

### 3.2.3 Systolischer Blutdruck $P_{s_n}$

Die Summe aus diastolischem Blutdruck ( $P_{d_n}$ ) und Pulsdruck ( $P_{p_n}$ ) ergibt den systolischen Blutdruck ( $P_{s_n}$ ):

$$P_{s_n} = P_{d_n} + P_{p_n}. \quad (3.13)$$

Insofern ist der systolische Blutdruck keine unabhängige Variable des Modells.

### 3.2.4 Arterielle Zeitkonstante $T_n$

Die arterielle Zeitkonstante ist ein Maß für den totalen peripheren Widerstand. Entsprechend den Ausführungen in 3.2.1 wird nur die über eine Herzschlaglänge gemittelte arterielle Zeitkonstante angegeben. Es wird wieder von einem Arbeitspunkt  $\bar{T}$  ausgegangen. Der Gefäßwiderstand hängt von der Gefäßkonstriktion ab, die wiederum sympathisch gesteuert ist. Die Abweichungen vom Arbeitspunkt  $\bar{T}$  werden aus den Änderungen des sympathischen Effekts berechnet:

$$T_n = \bar{T} + c_r * es_{n-2}. \quad (3.14)$$

Die Verschiebung um zwei Herzschlaglängen berücksichtigt die langsame Dynamik der Gefäßmuskulatur. Wegen dieser langsamen Dynamik wird auch nicht die Zeitabhängigkeit des sympathischen Effekts berücksichtigt, sondern mit dem jeweiligen Mittel über eine Herzschlaglänge gerechnet.

### 3.2.5 Effektive Barorezeptoraktivität $b_n$

Als Proportional-Differential-Fühler weisen die Barorezeptoren die meisten Aktionspotentiale während des systolischen Blutdruckanstieges auf. Im folgenden wird als Näherung angenommen, daß die gesamte barorezeptorische Aktivität während eines Herzschlages proportional zu einem gewichteten Mittel aus systolischem Blutdruck und Pulsdruck ist und daß diese Aktivität auf den Zeitpunkt der Systole konzentriert ist.

Für die barorezeptorische Aktivität wird ein Arbeitspunkt angenommen, der durch die Arbeitspunkte des systolischen Blutdrucks ( $\bar{P}_s$ ) und des Pulsdrucks ( $\bar{P}_p$ ) festgelegt wird. Die barorezeptorische Aktivität an diesem Arbeitspunkt wird direkt in die parasympathische und sympathische Grundaktivität einbezogen. Im folgenden wird nur noch die Abweichung von diesem Arbeitspunkt beschrieben, die dann positive und auch negative Werte annehmen wird.

Der S-förmige Aktivitätsverlauf wird durch eine Arcus-Tangens-Funktion erreicht:

$$b_n = 18 * \arctan\left(\frac{(1 - c_{diff}) * (P_{s_n} - \bar{P}_s) + c_{diff} * (P_{p_n} - \bar{P}_p)}{18}\right) * (c_{b0} + (1 - c_{b0}) * Rb(t_n)). \quad (3.15)$$

Mit dem Parameter  $c_{diff}$  können Differentialeigenschaft und Proportionaleigenschaft untereinander gewichtet werden.

Der Faktor  $(c_{b0} + (1 - c_{b0}) * Rb(t_n))$  steht für die zentrale respiratorische Modulation der Weiterleitung der barorezeptorischen Aktivität. Es wird mit  $b_n$  demnach

die an den Kreislaufzentren ankommende barorezeptorische Aktivität, die effektive Barorezeptoraktivität, beschrieben.

### 3.3 Modell der sympathischen und parasympathischen Aktivität

In diesem Abschnitt sollen die Ausdrücke für die weiter oben schon verwendeten Variablen sympathischer und parasympathischer Effekt,  $E_s(t)$  und  $E_p(t)$ , entwickelt werden. Die Aussagekraft des ganzen Modells wird durch die in diesem Abschnitt gemachten Vereinfachungen bestimmt:

- Es wird nur die Beeinflussung durch die Barorezeptoraktivität berücksichtigt. Psychische Reaktionen, die beim wachen Menschen immer vorhanden sind, wie zum Beispiel die Reaktion auf Geräusche, einfache Gedanken etc., bleiben unberücksichtigt.
- Sympathikus und Parasympathikus werden als nahezu ideale Reizleiter ohne Dämpfungs-, Sättigungs- oder Resonanzverhalten angesehen. Nur die zeitliche Verbreiterung von Information auf dem Weg der Reizleitung wird phänomenologisch ohne genauere Kenntnis des tatsächlichen Verhaltens modelliert.
- Die sicher sehr komplexe, aber weitgehend unbekannte Dynamik innerhalb der Kreislaufzentren wird auf eine Verzögerung und zeitliche Verbreiterung der Barorezeptorinformation reduziert.
- Die Wechselwirkung zwischen Parasympathikus und Sympathikus über ihre jeweiligen Neurotransmitter an den Nervenendigungen und Ganglien bleibt unberücksichtigt.

Im folgenden soll eine Formulierung für die unterschiedliche Zeitcharakteristik der beiden vegetativen Rückkopplungsschleifen gefunden werden. Da Rückkopplungszeiten allgemein bei der Entstehung bzw. Verstärkung verschiedener Rhythmen in Regelungsschleifen eine zentrale Rolle spielen, ist es trotz der oben genannten Vereinfachungen lohnenswert und notwendig, die unterschiedliche Zeitcharakteristik von sympathischer und parasympathischer Innervation genauer zu behandeln.

Die Beeinflussung des Herzens wird in zwei Stufen formuliert. Zunächst verursachen die sympathischen und parasympathischen Frequenzmuster eine Ausschüttung der entsprechenden Neurotransmitter den das Herz versorgenden Nervenendigungen. Die jeweilige Ausschüttungsrate von Noradrenalin wird im folgenden als sympathische Aktivität  $F_s(t)$  bezeichnet, die Ausschüttungsrate von Acetylcholin als parasympathische Aktivität  $F_p(t)$ .

Die Beeinflussung der Ionenkanäle und damit die Beeinflussung der Depolarisationsgeschwindigkeit und der Kontraktilität der Herzzellen hängt dagegen von der Konzentration der Neurotransmitter im extrazellulären Raum ab. Die Konzentration der entsprechenden Neurotransmitter wird im folgenden mit sympathischem bzw. parasympathischem Effekt,  $E_s(t)$  und  $E_p(t)$ , bezeichnet.

#### 3.3.1 Sympathische und parasympathische Aktivität $F_s(t)$ und $F_p(t)$

Es soll eine dem sogenannten sympathischen (parasympathischen) Tonus entsprechende Ruheaktivität  $\bar{F}_s$  ( $\bar{F}_p$ ) und eine durch die barorezeptorische Aktivität verursachte Abweichung von der Ruheaktivität  $f_s(t)$  bzw.  $f_p(t)$  angenommen werden. Die Beschreibung der Aktivitätsänderung muß zum einen die Zeitdifferenz zwischen der Aktivitätsänderung der Barorezeptoren und der dadurch verursachten Änderung der Ausschüttungsrate der Neurotransmitter am Herzen wiedergeben. Zum anderen soll der physiologisch bedingten zeitlichen Ausdehnung der barorezeptorischen Aktivitätsänderung sowie deren weiteren zeitli-

chen Ausschmierung während der Reizleitung und -verarbeitung, insbesondere in den Kreislaufzentren, Rechnung getragen werden.

Beides wird mit der Anwendung der Impulsantwort einer Verzögerung  $q$ -ter Ordnung  $A_i(\Delta, q, t - t_i)$  auf eine barorezeptorische Aktivität  $b_i$  zur Zeit  $t_i$  umgesetzt:

$$A_i(\Delta, q; t - t_i) = \frac{1}{\Delta * (q-1)!} * \left(\frac{t - t_i}{\Delta}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t - t_i}{\Delta}\right) * b_i, \text{ definiert für } t > t_i, \quad (3.16)$$

mit der mittleren Verzögerung  $\vartheta = \Delta * q$   
und der Halbwertsbreite  $\rho \approx 2 * \Delta * \sqrt{(q-1)}$ .

Mit Verwendung von (3.16) wird die gesamte Wirkungskette von der Entstehung der Pulsdruckwelle bis zur Ausschüttung der Neurotransmitter am Herzen durch die zwei Parameter  $q$  und  $\Delta$  repräsentiert. Die Funktion  $A_i(\Delta, q; t - t_i)$  ist im Anhang erklärt. Der Zeitverlauf von  $A_i(\Delta, q; t - t_i)$  ist in Abbildung 3.7 und im Anhang D gezeigt.

Die parasympathische bzw. die sympathische Aktivitätsänderung setzt sich aus der linearen Überlagerung aller Impulsantworten zusammen:

$$f_{p_n}(t) = c_{bp} * \sum_{i=0}^n A_i(\Delta_p, q_p; t - t_i) \quad (3.17)$$

bzw.

$$f_{s_n}(t) = c_{bs} * \sum_{i=0}^n A_i(\Delta_s, q_s; t - t_i). \quad (3.18)$$

Die Parameter  $c_{bs}$  und  $c_{bp}$  beschreiben die Stärke der Ankopplung von Sympathikus und Parasympathikus an die barorezeptorische Aktivität, sie werden im folgenden barorezeptorische Kopplungsstärke genannt.

In Abbildung 17 sind die Zeitverläufe zweier Impulsantworten auf eine barorezeptorische Aktivität mit den mittleren Verzögerungen 700 ms und 1100 ms bei jeweils  $q=10$  gezeigt.

### 3.3.2 Abschätzung der mittleren Verzögerungen $\vartheta_s$ und $\vartheta_p$ und Halbwertsbreiten $\rho_s$ und $\rho_p$

Die Leitungsgeschwindigkeiten von Sympathikus und Parasympathikus betragen für die myelinisierten präganglionären Fasern ca.  $10 \text{ ms}^{-1}$  und für die nichtmyelinisierten postganglionären Fasern ca.  $1 \text{ ms}^{-1}$ . Die kardialen postganglionären Fasern des Sympathikus verlaufen vom oberen Bereich des Grenzstranges zum Herzen, sind also genau wie die entsprechenden präganglionären Fasern nur ca. 30 cm lang. Damit beträgt die Leitungszeit der sympathischen Fasern von den Kreislaufzentren zum Herzen ca. 350 ms. Die kardialen präganglionären parasympathischen Fasern reichen bis zum Herzen, daher beträgt die Leitungszeit der parasympathischen Fasern von den Kreislaufzentren zum Herzen nur ca. 30 ms. Die postganglionären parasympathischen Neurone liegen in der Herzwand und haben nur sehr kurze Axone. Die Leitungszeit wird deshalb als vernachlässigbar klein



angenommen. Für Sympathikus und Parasympathikus müssen noch die synaptischen Umschaltzeiten berücksichtigt werden. Sie werden mit jeweils 50 ms angesetzt.

Die Zeit vom Beginn des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle bis zur Aktivitätsänderung der efferenten Ursprungsneurone in den Kreislaufzentren wird für Sympathikus und Parasympathikus gleichermaßen wie folgt abgeschätzt:

Reizleitungszeit bis zur Ventrikelkontraktion (PR-Interval)	200 ms
Kontraktionsbeginn bis zum Maximum des Carotispuls	200 ms
mittlere Laufzeit der Blutdruckwelle zu den Barorezeptoren	100 ms
Nervenimpulse vom Barorezeptor zu den Kreislaufzentren	10 ms
Verzögerung in den Kreislaufzentren	200ms.

Die angegebene Verzögerung in den Kreislaufzentren ist aufgrund der geringen Kenntnisse über die Dynamik innerhalb der Kreislaufzentren mit einer großen Unsicherheit behaftet (vgl. [16]).

Unter diesem Vorbehalt ergibt sich als mittlere Verzögerung vom Beginn des Schrittmacheraktionspotentials bis zur Neurotransmitterausschüttung an den kardialen Nervenendigungen für den Sympathikus

$$\vartheta_s = 1100 \text{ ms}$$

und für den Parasympathikus

$$\vartheta_p = 700 \text{ ms.}$$

Die Werte  $q_s$  und  $q_p$  bekommen der Einfachheit halber den gleichen Wert zugewiesen:

$q_s = q_p = q = 10$ . Damit ergeben sich die Halbwertsbreiten

$$\rho_s \sim 700 \text{ ms} \quad \rho_p \sim 500 \text{ ms}.$$

Abbildung 17 zeigt den Verlauf der entsprechenden Impulsantworten für  $b_n = 1$ .

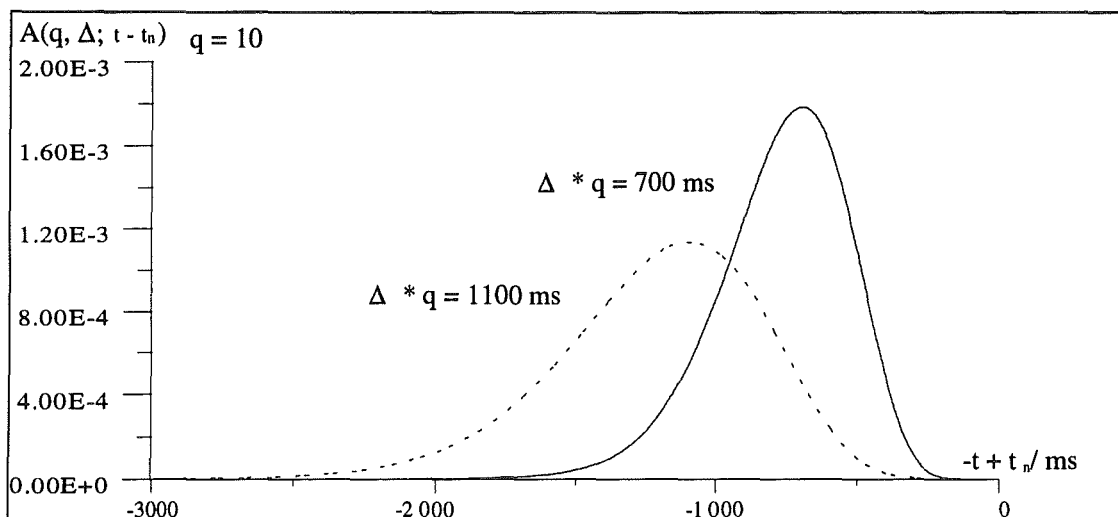


Abbildung 17. Verlauf der verzögerten Barorezeptoraktivität für Sympathikus (gestrichelt) und Parasympathikus (durchgezogene Linie)

Bei einer minimalen Herzschlaglänge von 400 ms und einer Aktionspotentialdauer von 300ms beeinflusst die mit der hier vorgestellten Funktion verzögerte und zeitlich ausgeschmierte Barorezeptoraktivität ( $b_n$ ) die sympathische Aktivität maximal für die Dauer von drei Herzschlaglängen und die parasympathische Aktivität sogar nur für die Dauer von zwei Herzschlaglängen. Die Änderung der parasympathischen Aktivität ist daher eine Funktion der zwei nächst zurückliegenden Barorezeptoraktivitäten:

$$fp_n(t') = c_{bp} * (A_{n-1}(\Delta_p, q_p; t') + A_n(\Delta_p, q_p; RR_{n-1} + t')). \quad (3.19)$$

Die Änderung der sympathischen Aktivität ist wird dagegen aus den drei nächstzurückliegenden Barorezeptoraktivitäten berechnet:

$$fs_n(t') = c_{bs} * (A_n(\Delta_s, q_s; t') + A_{n-1}(\Delta_s, q_s; RR_{n-1} + t') + A_{n-1}(\Delta_s, q_s; RR_{n-2} + RR_{n-1} + t')). \quad (3.20)$$

### 3.3.3 Sympathischer und parasympathischer Effekt $Es(t)$ und $Ep(t)$

Die Konzentration der Neurotransmitter und damit der Effekt auf die Herzzellen hängt von der Geschwindigkeit des Abbaus der Neurotransmitter durch die entsprechenden Enzyme ab.

#### a) Parasympathikus

Das Acetylcholin, der Neurotransmitter des Parasympathikus, wird innerhalb weniger ms gespalten; es kann sich auch bei hohen Ausschüttungsraten nicht anreichern. Daher kann der parasympathische Effekt gleich der parasympathischen Aktivität gesetzt werden:

$$Ep_n(t') = \overline{Ep} + c_{bp} * (A_{n-1}(\Delta_p, q_p; t') + A_n(\Delta_p, q_p; RR_{n-1} + t')). \quad (3.21)$$

#### b) Sympathikus

Das Noradrenalin, der Neurotransmitter des Sympathikus, wird hingegen innerhalb von Sekunden abgebaut und kann sich daher bei andauernder erhöhter sympathischer Aktivität anreichern. Es wird angenommen, daß die Abbaurate unabhängig von der Konzentration der Neurotransmitter ist. Damit ergibt sich für den sympathischen Effekt auf die Herzzellen folgende Differentialgleichung:

$$\dot{Es}(t) = - \frac{1}{\Delta_{NA}} Es(t) + \overline{Fs} + fs(\tilde{t})$$

mit der zur Randbedingung

$$Es(0) = 0$$

gehörenden speziellen Lösung

$$Es(t) = \int_0^t (\overline{Fs} + fs(\tilde{t})) * \exp(-\frac{t-\tilde{t}}{\Delta_{NA}}) * d\tilde{t}.$$

Bei der Wahl von  $\Delta_{NA} = 3s$  hat sich nach wenigen Sekunden ein zum sympathischen Tonus proportionaler sympathischer Ruheeffekt  $\overline{Es}$  eingestellt:

$$Es(t) = \overline{Es} + es(t).$$

Die Abweichungen von  $\overline{Es}$  lassen sich aus dem zeitabhängigen Anteil der sympathischen Aktivität analytisch berechnen:

$$\begin{aligned}
 es_n(t) &= \int_0^t fs(\tilde{t}) * \exp\left(-\frac{t-\tilde{t}}{\Delta_{NA}}\right) * d\tilde{t} \\
 &= \sum_{i=n-8}^n \int_{t_{i-1}}^{t_i} fs_{i-1}(\tilde{t}) * \exp\left(-\frac{t-\tilde{t}}{\Delta_{NA}}\right) * d\tilde{t} \\
 &\quad + \int_{t_n}^t fs_n(\tilde{t}) * \exp\left(-\frac{t-\tilde{t}}{\Delta_{NA}}\right) * d\tilde{t} \\
 &= \sum_{i=n-8}^n \sum_{j=1}^3 \frac{b_{i-j}}{\Delta_s} * \exp\left(-\frac{t-t_{i-j}}{\Delta_{NA}}\right) * [\Omega(t_{i-1} - t_{i-j}) - \Omega(t_i - t_{i-j})] \\
 &\quad + \sum_{j=n-2}^n \frac{b_j}{\Delta_s} * \exp\left(-\frac{t-t_j}{\Delta_{NA}}\right) * [\Omega(t_n - t_j) - \Omega(t - t_j)]
 \end{aligned} \tag{3.22}$$

mit

$$\Omega(t_x - t_y) = \exp\left(-\left(1 - \frac{\Delta_s}{\Delta_{NA}}\right) * \frac{t_x - t_y}{\Delta_s}\right) * \sum_{k=0}^{q-1} \alpha_k * (t_x - t_y)^{q-1-k}$$

sowie

$$\alpha_k = \frac{\Delta_s^{k-q-1}}{\left(1 - \frac{\Delta_s}{\Delta_{NA}}\right)^{k+1} * (q-1-k)!}$$

Leider war es aus Zeitgründen nicht mehr möglich, diesen Ausdruck für den sympathischen Effekt in der numerischen Simulation zu verwenden. Die im folgenden Kapitel präsentierten Simulationen verwenden alle eine Darstellung des sympathischen Effekt, bei der die Dynamik des Noradrenalinabbaus als zusätzliche Verzögerung in dem Ausdruck für die mittlere Verzögerung der sympathischen Reizleitung dargestellt wird. Als mittlere Verzögerung vom Beginn des Schrittmacheraktionspotentials bis zum sympathischen Effekt an den Herzzellen ergibt sich in dieser Sichtweise  $q * \Delta_s = 3,5$  s.

Weiterhin wurde der sympathische Effekt während der langsamen Depolarisation der Schrittmacherzelle konstant gesetzt. Dies läßt sich mit der durch eine lange Verzögerungszeit bedingten langsamen Dynamik des sympathischen Effekts gut rechtfertigen.

Die in den nachfolgenden numerischen Simulationen verwendete Formel für den sympathischen Effekt lautet demnach:

$$Es_n = \overline{Es} + \frac{c_{bs}}{\Delta_s * (q-1)!} * \sum_{i=1}^7 b_{n-i} * \left(\frac{t_n - t_{n-i}}{\Delta_s}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t_n - t_{n-i}}{\Delta_s}\right). \tag{3.22a}$$

### 3.4 Modell der zentralen respiratorischen und der atemmechanischen Einflüsse (Abb. 18)

Die Stärke der drei unterschiedlichen respiratorischen Einflüsse läßt sich mit den Parametern  $c_z$ ,  $c_b$  und  $c_m$  für die verschiedenen Simulationen unterschiedlich wichten oder auch ganz ausschalten. Zudem läßt sich das Verhältnis von Expirationsdauer zur Inspirationsdauer variieren. Die Phasenlage der die zentralen respiratorischen Einflüsse repräsentierenden Kurven wird in allen Simulationen entsprechend der Abbildung 18 angesetzt. Die Phasenlage der Atemmechanik zur zentralen Modulation wird jedoch bei den verschiede-

nen Simulationen variiert. Es zeigt sich, daß diese Phasenlage einen wichtigen Einfluß auf die Modelldynamik hat. Für alle Kurven wird die gleiche, innerhalb einer Simulation konstante, Atemfrequenz verwendet.

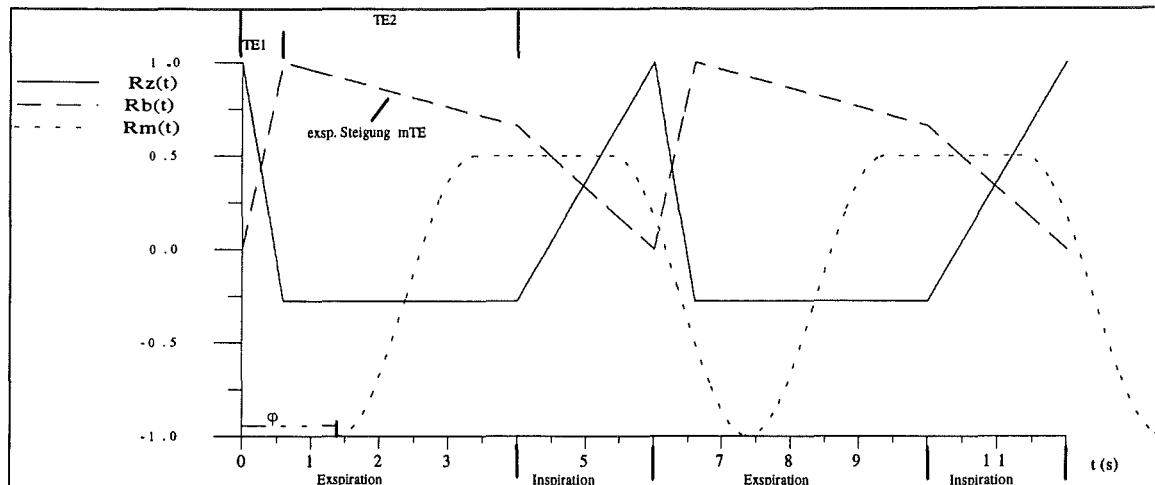


Abbildung 18. Zeitverlauf der verschiedenen im Text erklärten respiratorischen Einflüsse auf Herz und Kreislauf

### 3.4.1 direkter zentraler respiratorischer Einfluß $R_z(t)$

Die zur Aktivität der inspiratorischen Neurone synchrone Aktivitätssteigerung der sympathischen bzw. die Hemmung der kardialen parasympathischen Ursprungsneurone werden in ihrem Effekt auf die Depolarisationsgeschwindigkeit der Schrittmacherzelle zu einer Funktion  $c_z \cdot R_z(t)$  mit verschwindendem zeitlichen Mittel zusammengefaßt. Der Kurvenverlauf wurde dem Zeitverlauf der Entladungsfrequenz des Nervus phrenicus nachempfunden (vgl. Abb. 6 und Abb. 18). Der Parameter  $c_z$  beschreibt die interindividuell und intraindividuell sicher unterschiedliche Stärke dieser zentralen Modulation.

### 3.4.2 indirekter zentraler respiratorischer Einfluß $R_b(t)$

Der Zeitverlauf  $R_b(t)$  der Modulation der barorezeptorischen Aktivität wird gemäß der Ergebnisse entsprechender Experimente von Koepchen et al. [15] und Eckberg et al. [10] (vgl. Abb. 7 und 8) angesetzt. Es ist gerechtfertigt, diese Kurve nur einmal pro Herzschlag abzugreifen, weil die barorezeptorische Aktivitätsänderung maßgeblich auf die Zeit des systolischen Blutdruckanstiegs konzentriert ist.

Da die nichtmodulierte Barorezeptoraktivität innerhalb des Modellaufs um den Arbeitspunkt 0 variiert, muß der modulierende Faktor  $(c_{b0} + (1 - c_{b0}) \cdot R_b(t_n))$  nicht noch zusätzlich auf einen verschwindenden Mittelwert hin transformiert werden. Der Parameter  $c_{b0}$  beschreibt den Anteil der barorezeptorischen Aktivität, der auch bei maximaler Hemmung der Reizweiterleitung zu den Kreislaufzentren durchgeschaltet wird. Dieser Anteil wird sicher von Person zu Person unterschiedlich sein. Ebenso sollen innerhalb des Modells die Steigungen der drei Teilstücke variabel gehalten sein, ihr Verhältnis zueinander soll aber qualitativ nicht verändert werden.

### 3.4.3 Atemmechanische Modulation des Pulsdrucks $R_m(t)$

Vorbild für den Zeitverlauf der atemmechanischen Modulation des Pulsdrucks ist der intrathorakale Druckverlauf. Das gerade Teilstück in der Kurve entspricht hierbei der expi-

ratorischen Atempause. Bei Angleichung der Expirationsdauer an die Inspirationsdauer wird dieses Teilstück entsprechend verkürzt, bis die Kurve schließlich einem Sinusverlauf entspricht. Das zeitliche Mittel der Kurve wird allerdings immer gleich Null gesetzt. Die Phasenlage zur zentralen Kopplung wird mit  $\phi$  bezeichnet und kann für verschiedene Simulationen unterschiedlich gesetzt werden.

Bei den verschiedenen Simulationen wird die Atemzyklusdauer (TT), die gesamte Expirationszeit (TE2), die Zeit vom Beginn der Expiration bis zur maximalen Durchschaltung der barorezeptorischen Aktivität (TE1) und die Steigung des schon während der Expiration beginnenden Abfalls der Durchschaltung der barorezeptorischen Aktivität (mTE) variiert. Die Zeitverläufe der drei verschiedenen respiratorischen Einflüsse auf Herz und Kreislauf ändern sich mit der Variation der Größen TT, TE1, TE2 und mTE (siehe Abb. 18).

### 3.5 Einfügen stochastischer Größen in die Modellgleichungen

Eine Quelle stochastischer Variationen innerhalb der Herzschlaglängen ist die Schrittmacherzelle. Die thermische Bewegung der Ionen im Bereich der Zellmembran verursacht eine stochastische Variation der Depolarisationsgeschwindigkeit. Daher wird die Gleichung für die Dauer der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential wie folgt erweitert:

$$20 \text{ mV} = \int_0^{T_s} (2 * \dot{U}_{s_{de}} * \frac{\exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * R_z(t_n + t'))}{1 + \exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * R_z(t_n + t'))} + \sigma_{\dot{U}_s} * \xi(t')) dt' \quad (3.8a)$$

Im Anhang E wird das stochastische Verhalten der Dauer der langsamen Depolarisation für eine zeitlich konstante vegetative Innervation besprochen. Es zeigt sich, daß die Streuung von  $T_s$  sensitiv von  $T_s$  selber abhängt. Der Parameter  $\sigma_{\dot{U}_s}$  bezeichnet die Standardabweichung,  $\xi(t')$  stellt einen weißen gaußischen Rauschprozeß dar.

In Anlehnung an die Arbeit von deBoer et al. [8] wird zusätzlich noch eine stochastische Variation des Pulsdrucks eingeführt:

$$P_{p_n} = \overline{P_p} - c_k * (P_d - \overline{P_d}) + h k_n - c_{st} * (P_{p_{n-1}} - \overline{P_p} - c_m * R_m(t - RR_{n-1})) + c_m * R_m(t_n) + \sigma_{P_p} * \xi \quad (3.12a)$$

Da der Pulsdruck über die Barorezeptoren die sympathische und parasympathische Aktivität beeinflusst, steht die Gleichung 3.12a auch für stochastische Variationen im Bereich der Kreislaufzentren und der vegetativen Innervation des Herzens. Der Parameter  $\sigma_{P_p}$  bezeichnet die Standardabweichung,  $\xi$  ist eine [0,1]-normalverteilte Zufallszahl.

## 4 Auswertung der Messungen

Es bestand für mich die Möglichkeit, an der Sportklinik Hellersen physiologische Zeitreihen von pathologisch nicht auffälligen Probanden aufzunehmen. Diese Daten wurden von mir dazu benutzt, Methoden für die Untersuchung der Dynamik der respiratorischen Sinusarrhythmie zu entwickeln. Gleichzeitig konnte ich mit ihrer Hilfe ein Gefühl für die unterschiedliche Ausprägung der respiratorischen Sinusarrhythmie in den verschiedenen Kreislaufgrößen und für die Korrelation der Kreislaufgrößen untereinander entwickeln. Bei der Datenaufnahme hatte ich die Möglichkeit, den Einfluß äußerer Störungen, z.B. das Öffnen der Zimmertür oder das Läuten des Telefons, auf die physiologischen Meßgrößen direkt am Meßgerät zu beobachten. Da ich auch Zeitreihen von mir selber aufgenommen habe, konnte ich mir ein Bild über die psychische Situation, insbesondere den Grad der tatsächlichen Entspannung während der Datenaufnahme machen.

Die Messungen sollten zusätzlich zur vorläufigen Modellvalidierung dienen. Dafür wurden wegen der besseren Vergleichbarkeit die Taktatmungsmessungen durchgeführt. Außerdem sollten die Ergebnisse der Taktatmungsmessungen Auskunft darüber geben, wie sensitiv die RSA vom Atemrhythmus abhängt.

### 4.1 Bemerkungen zur Aussagekraft von Taktatmungsexperimenten

Die Ergebnisse von Taktatmungsexperimenten lassen sich nur mit Abstrichen auf die normale Ruheatmung übertragen.

- In einem vorgegebenen konstanten Rhythmus zu atmen, bedeutet für den Amateurprobanden Streß. Dieser Streß ist umso geringer, je näher die Taktatmungsfrequenz bei der Frequenz der normalen Ruheatmung liegt, und umso höher, je länger die Messung dauert. Nach 4 Taktatmungsmessungen á 12 min fühlte ich mich zu meinem Erstaunen körperlich erschöpft; dies zeigte sich u.a. in einer deutlich erhöhten Herzfrequenz und einer verringerten respiratorischen Sinusarrhythmie (s. Anhang A, Abb. A3).
- Taktatmung bedeutet zunächst nur die willkürliche Steuerung der Atmungsmuskulatur. Bei stärkeren Abweichungen der Taktatmungsfrequenz von der normalen Atemfrequenz läßt sich ein von der Atembewegung unabhängiger zentraler "respiratorischer" Rhythmus nachweisen. Nur bei Taktatmungsfrequenzen in der Nähe der normalen Atemfrequenz ist von einem Phaselocking zwischen zentralem respiratorischen und atemmechanischen Rhythmus auszugehen. Die Kopplung beider Rhythmen besteht zum Beispiel über die thorakalen Dehnungsrezeptoren. Allerdings kann dennoch die Phase zwischen den beiden Rhythmen bei Taktatmung verschieden von der Phase bei Ruheatmung sein (vgl. S. 46).

Trotz dieser Einschränkungen ist Taktatmung meines Erachtens nach die beste Methode, die Komplexität des kardiorespiratorischen Systems ohne massive Veränderung der Dynamik zu reduzieren.

## 4.2 Datenerhebung und Kompression der Primärdaten

Ich möchte im folgenden zunächst auf die Datenerfassung und auf die technischen Besonderheiten bei der Auswertung der Primärdaten eingehen.

Als Zeitreihen wurden Elektrokardiogramm, Blutdruck und Atmung von 3 pathologisch nicht auffälligen Personen aufgenommen. Die Messungen wurden in einem abgetrennten Raum ohne weitere Ablenkungen durch laute Geräusche oder Personen durchgeführt. Während der Messungen lagen die Probanden weitgehend entspannt auf einer Liege. Für jeden Probanden wurden 4 Meßreihen mit einer Dauer von 10 bis 15 min erhoben. Jeweils eine Messung wurde bei normaler Ruheatmung, die anderen drei bei Taktatmung vorgenommen. Der Rhythmus der Taktatmung wurde optisch mittels einer Leuchtdiodenkette vorgegeben. Während die Dioden nacheinander aufleuchteten wurde eingeatmet, während die Dioden nacheinander wieder verlöschten, wurde ausgeatmet. Das Verhältnis von Expirationszeit zu Inspirationszeit war stets 1:1 und konnte nicht verändert werden.

Alle Daten wurden mit 1 ms gesampelt, direkt digitalisiert und gemeinsam während der Messung in einem File gespeichert. Es ist somit sichergestellt, daß die zeitliche Zuordnung der Werte zueinander konstant ist.

### 4.2.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm wurde mit drei Elektroden am Oberkörper abgegriffen. Dabei wurde beim Anbringen der Elektroden auf eine gut ausgeprägte P-Welle geachtet. Die PR- und die RR- Intervallängen sowie der jeweilige Zeitpunkt der R-Zacke wurden automatisch bestimmt. Dafür wurde ein Programm geschrieben, daß die P-Welle und die R-Zacke gemäß ihrer zeitlichen Reihenfolge, der Höhe des Maximums und der rechts- und linksseitigen Anstiegssteilheit identifizierte. Die entsprechenden Parameter wurden für jede Meßreihe manuell aus der graphisch dargestellten Zeitreihe bestimmt. Dabei wurde auch nach Extrasystolen ( fehlende P-Welle vor einer R-Zacke, bis zu 10 Extrasystolen pro Stunde gelten als normal) gesucht. Es kommen in keiner der 12 Zeitreihen Extrasystolen vor. Der Scheitelpunkt der P-Welle wurde mit einem gleitenden Mittel über 5 ms bestimmt, für die R-Zacke war dies wegen der sehr geringen Breite nicht nötig.

### 4.2.2 Blutdruck

Der Blutdruck wurde mit einem Finapres® - Gerät nichtinvasiv an der Zeigefingerkuppe bestimmt. Das Gerät bestimmt optisch den Blutfluß durch den Finger, versucht diesen durch äußeren pneumatischen Druck konstant zu halten und berechnet aus dem notwendigen Gegendruck den Blutdruck im Finger. Dieses Verfahren macht eine unregelmäßige Neujustierung des konstant zu haltenden Blutflusses notwendig. Die Abstände der Eichphasen lagen zwischen 20 s und 120 s. Die automatische Eichung war für die klinische Zulassung des Gerätes notwendig und konnte daher auch nicht manipuliert werden. Eine solche Eichphase ist in Abb. 19 zu sehen.

Zur automatischen Bestimmung von Höhe und Zeitpunkt des systolischen und des diastolischen Blutdrucks wurde ein Programm ähnlich dem für die EKG-Auswertung geschrieben, das aber zusätzlich die Eichphasen an ihrer Geometrie erkennen und von den gesuchten Maxima bzw. Minima unterscheiden konnte.

Aus den Meßwerten ist die absolute Höhe des Blutdrucks zunächst nicht abzulesen. Jeweils zwischen zwei Eichphasen gilt innerhalb gewisser Genauigkeitsgrenzen:

$$P(\text{mV}) = \alpha * (P(\text{mmHg}) + \beta).$$

Für die Abschätzung der mittleren arteriellen Zeitkonstante und für ein weniger verfälschtes Bild der Dynamik der Werte ist es notwendig, die absoluten Blutdruckwerte zu kennen. Da der mittlere systolische und diastolische Blutdruck der Probanden zum Zeitpunkt der Messung nicht bekannt ist, werden für alle Probanden jeweils die Parameter so bestimmt, daß die aus den transformierten Meßwerten errechneten Mittelwerte gleich den als normal geltenden Blutdruckwerten sind:

$$\overline{Ps} = 120 \text{ mmHg} \text{ und } \overline{Pd} = 75 \text{ mmHg}.$$

Die Mittelung erstreckt sich dabei immer auf das gesamte Meßintervall. Aufgrund der schlechten Nullpunktstabilität der Blutdruckmessung empfiehlt es sich, jeweils nur die Differenzen zweier Blutdruckwerte zu betrachten (z.B.  $(Ps_{i+1} - Ps_i)$  oder  $Pp$ ).

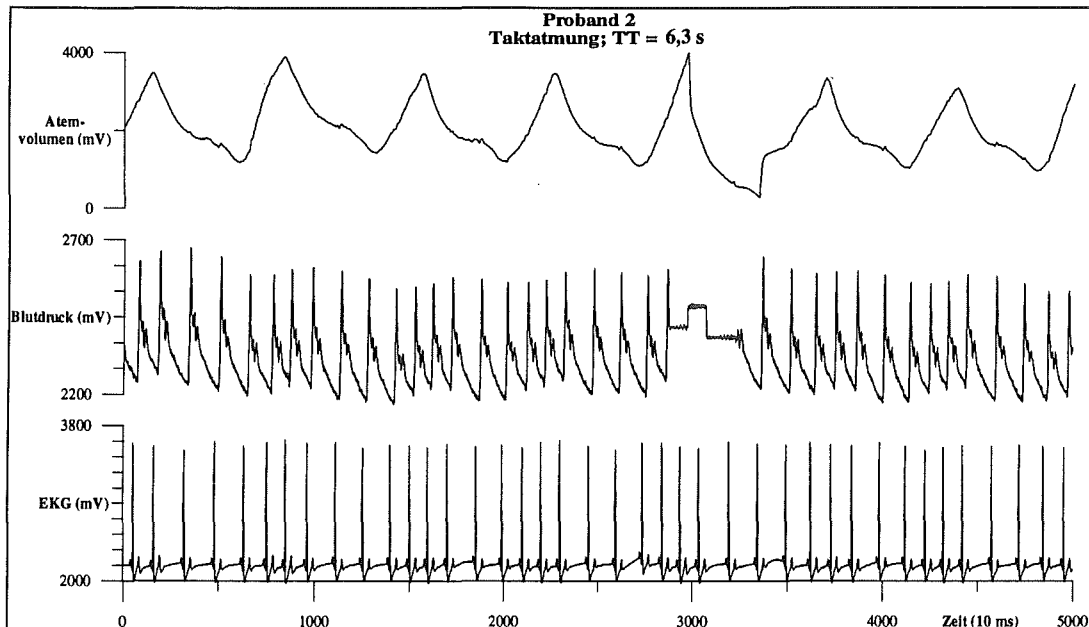


Abbildung 19. Meßreihen EKG, Blutdruck und Atemvolumen von Proband 2. Ausgewertet wurden:

Atmung: Zeitpunkt des Inspirations- und Expirationsbeginns; Blutdruck: Höhe und Zeitpunkt des diastolischen und systolischen Blutdrucks; EKG: RR- und PR-Intervallängen. Sowohl das Blutdruckmeßgerät als auch der Dehnungsmeßstreifen zur Bestimmung des Atemvolumens wurden in unregelmäßigen Abständen neu justiert. Da die Atemkurve manuell ausgewertet wurde, konnten die Eichstellen (hier z.B. bei 35 s) erkannt werden. Für die Auswertung der Blutdruckkurve wurde dagegen ein Programm entworfen, das die Eichabschnitte (hier z.B. bei 30 s) erkennt und übergeht. Die Wellenbewegung beim diastolischen Druckabfall (besser zu sehen bei Abb. 11) ist durch die Druckregulation des Blutdruckmeßgerätes verursacht.

### 4.2.3 Atmung

Die Atmung wurde mit einem in der Höhe des Zwerchfells am Oberkörper befestigten Dehnungsmeßstreifen gemessen. Da nur die Zeitpunkte des Expirations- und des Inspirationsbeginns benötigt wurden, wurde die Meßvorrichtung in Bezug auf das Atemvolumen nicht geeicht. Das Wechselspiel von Bauch und Brustatmung führt häufig zu zwei Umfangsmaxima während eines Atemzuges. Außerdem ist z.T. die Herzbewegung in der Meßkurve zu sehen. Ähnlich dem Blutdruckinstrument unterliegt auch die Elektronik des Dehnungsmeßstreifens einer unregelmäßigen Neujustierung. Daher wurden alle Atmungskurven manuell ausgewertet.



### 4.3 Auswertung der komprimierten Daten

Wegen der häufigen Eichphasen der Blutdruckmessung wurden für jede Zeitreihe zwei Tabellen geschrieben. In die eine Tabelle wurden alle RR- und PR- Intervalle und deren Schlag-zu-Schlag-Änderungen geschrieben. Mit dieser Tabelle wurden die mittlere respiratorische Sinusarrhythmie, der Mittelwert, Varianz, Maximum und Minimum von Herzschlaglänge und Herzschlaglängenänderung und der Asymmetrieindex berechnet. Außerdem konnte mit dieser Tabelle die Dynamik der Herzschlaglängen in Abhängigkeit von ihrer Lage innerhalb der Atemphase untersucht werden.

In die andere Tabelle wurden die RR-Intervalle, systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsdruck sowie die entsprechenden Schlag-zu-Schlag-Änderungen eingetragen. Dabei wurden jeweils die Werte, die innerhalb der Blutdruckeichung lagen und die drei Werte vor und hinter der Eichphase weggeschnitten. Beim Wegschneiden wurde jedoch sichergestellt, daß nie Beobachtungswerte aus unzusammenhängenden Zeiträumen verknüpft wurden. Mit dieser Tabelle konnten dann die über die Zeitreihe gemittelte arterielle Zeitkonstante abgeschätzt werden. Mit Hilfe dieses Wertes läßt sich für jeden Herzschlag eine effektive arterielle Zeitkonstante berechnen.

#### 4.3.1 Bestimmung der arteriellen Zeitkonstante aus den Meßdaten

Die Gleichung für die Berechnung des arteriellen Drucks

$$Pd_n = c_d * S_{n-1} * \exp\left(-\frac{RR_{n-1}}{T_{n-1}}\right) \quad (4.1)$$

läßt eine enge Korrelation des diastolischen Blutdrucks mit der vorhergehenden Herzschlaglänge und den vorhergehenden Kreislaufgrößen systolischer Blutdruck und arterielle Zeitkonstante vermuten. Teilt man die Gleichungen für die diastolischen Blutdrücke zweier aufeinanderfolgender Herzschläge durcheinander, so fällt die Konstante  $c_d$  weg, und es bleiben bis auf die arterielle Zeitkonstante nur bekannte Größen übrig:

$$\ln\left(\frac{Pd_2}{Pd_1}\right) - \ln\left(\frac{Ps_2}{Ps_1}\right) = \frac{RR_2}{T_1} - \frac{RR_1}{T_2}.$$

Nimmt man nur kleine Änderungen für die arterielle Zeitkonstante an, muß für die mittlere arterielle Zeitkonstante gelten:

$$\ln\left(\frac{Pd_2}{Pd_1}\right) - \ln\left(\frac{Ps_2}{Ps_1}\right) = \frac{1}{T} * (RR_2 - RR_1).$$

Dieser Zusammenhang kann durch eine gegenseitige graphische Auftragung der Differenzen überprüft werden. Für alle Messungen zeigte sich bei dieser Auftragung eine deutliche Korrelation (Abb. 21a bis 21c).

Der Vorteil der Möglichkeit der graphischen Bestimmung der mittleren arteriellen Zeitkonstante besteht darin, daß nun alle den Arbeitspunkten des Modells entsprechenden Mittelwerte der Meßreihen bekannt sind. Dies ist eine Voraussetzung, um die Modellparameter sinnvoll an eine der Zeitreihen anpassen zu können.

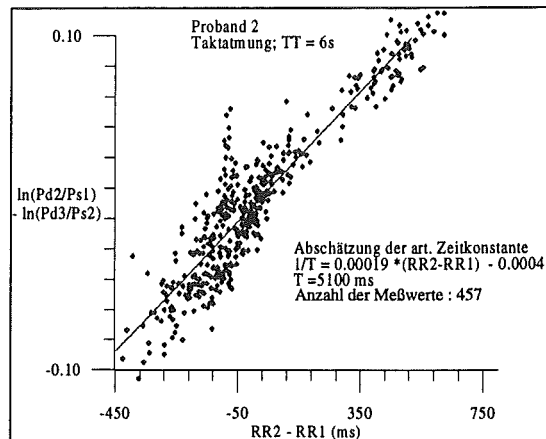
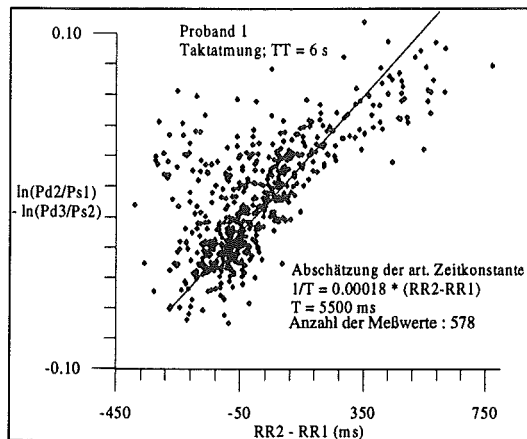


Abbildung 21a u. 21b. Die über die gesamte Messung gemittelte arterielle Zeitkonstante kann graphisch abgeschätzt werden. Die deutlich sichtbare Korrelation zwischen Herzschlaglängen und Blutdruckwerten bestätigt die "Windkesselgleichung" zur Beschreibung des arteriellen Blutdrucks.

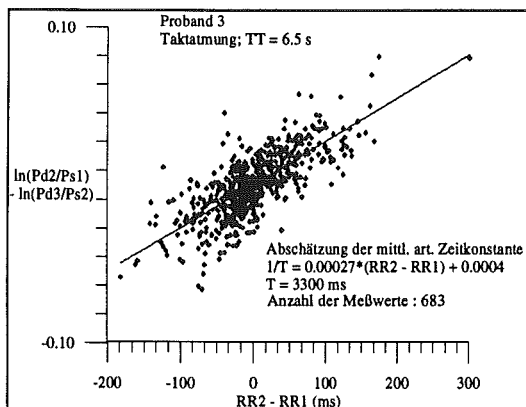


Abbildung 21c

Außerdem kann mit dem nun bekannten  $c_d$  für jeden Herzschlag die effektive arterielle Zeitkonstante bestimmt werden:

$$T_n = - \frac{RR_n}{\ln(Pd_{n+1}) - \ln(Ps_n) - \ln(c_d)} \quad (4.2)$$

Die Mittelwerte dieser jeweils auf den n-ten Herzschlag bezogenen effektiven arteriellen Zeitkonstanten weichen maximal um 15% von den graphisch geschätzten Mittelwerten ab. Dies spricht für die Richtigkeit des Ansatzes. Bezüglich der Kreislaufdynamik sind maßgeblich die Veränderungen von  $T_n$  wichtig, da diese Anzeichen für eine zentralnervöse Aktivität darstellen können. Bei der Betrachtung der Änderungen fällt der Fehler bei der Abschätzung der mittleren arteriellen Zeitkonstante dann ohnehin weitgehend heraus.

### 4.3.2 Darstellung der Zeitreihen der Kreislaufgrößen

Um einen ersten Eindruck von der Ausprägung der respiratorischen Sinusarrhythmie in den verschiedenen Kreislaufgrößen zu vermitteln, sind Herzschlaglänge, Pulsdruck, systolischer Druck und die nach (4.2) berechnete arterielle Zeitkonstante für vier Messungen als Zeitreihe graphisch dargestellt (Anhang A, Abb. A1 bis A4). Gemeinsam ist allen Messungen, daß die arterielle Zeitkonstante sich im Atemrhythmus nur wenig ändert, dafür aber große längerfristige Variationen aufweist. Auffallend ist bei Abbildung A2 der zum kontinuierlichen Abfall der effektiven arteriellen Zeitkonstante parallele 'Zusammenbruch' der respiratorischen Sinusarrhythmie. Da die arterielle Zeitkonstante zum großen Teil die zentrale Aktivität widerspiegelt, unterstützt dies die These eines Zusammenhangs zwischen zentraler Aktivität und der respiratorischen Sinusarrhythmie.

Bemerkenswert sind die großen Amplituden der respiratorischen Sinusarrhythmie bei Proband 1 und Proband 2. In der Abbildung A2 weist beinahe jeder Atemzug eine Herzschlaglängenvariation um 100% auf. Doch trotz dieser großen Variationen zeigt der Verlauf der Herzschlaglängen in Abbildung A2 im Gegensatz zu den anderen Herzschlaglängen- und Blutdruckverläufen eine fast künstlich wirkende Regelmäßigkeit auf.

Im folgenden soll nach einer quantitativen Datenanalyse mit einer weiteren graphischen Exploration der Daten untersucht werden, inwiefern sich trotz dieser äußerlichen Unterschiede gemeinsame dynamische Muster für alle Zeitreihen finden lassen.

### 4.3.3 Quantitative Größen zur Charakterisierung der respiratorischen Sinusarrhythmie

Zur quantitativen Charakterisierung der respiratorischen Sinusarrhythmie werden neben dem Powerspektrum der Herzfrequenz auch die mittlere respiratorische Sinusarrhythmie, die mittlere Atemzyklusdauer, die mittlere Herzschlaglängendifferenz und die mittlere Herzschlaglänge benutzt. Zur weiteren quantitativen Diskriminierung verschiedener Ausprägungen der respiratorischen Sinusarrhythmie habe ich einen Asymmetrieindex definiert. Die Definition der genannten Größen möchte ich kurz vorstellen.

#### (i) mittlere Amplitude der Respiratorischen Sinusarrhythmie

$$\overline{RSA} = \frac{1}{k} * \sum_{i=1}^k (RR_{i,max} - RR_{i,min}) \quad (4.3)$$

( $RR_{i,max}$  [ $RR_{i,min}$ ] ist der maximale [minimale] Herzschlag innerhalb eines Atemzuges.)

Die Berechnung von  $\overline{RSA}$  führte nur dann zu sinnvollen Ergebnissen, wenn im Vorfeld überprüft wurde, ob tatsächlich eine atemrhythmische Schwankung der Herzschlaglängen vorlag. Bedingung hierfür war, daß es in der Regel pro Atemzug exakt ein lokales Maximum der Herzschlaglängen gab.

#### (ii) mittlere Atemzyklusdauer

$$\overline{TT} = \frac{1}{m} * \sum_{i=1}^m TT_i \quad (4.4)$$

TT bezeichnet die Dauer eines Atemzuges. Die Dauer des Atemzuges wird normalerweise von Inspirationsbeginn zu Inspirationsbeginn gemessen. Bei der graphischen Auftragung der Herzschlaglängen zeigte es sich jedoch, daß sich zu Expirationsbeginn die Dynamik

der Herzschlaglängen qualitativ ändert. Daher bezieht sich im folgenden ein Atemzug immer auf die Zeit zwischen Expirationsbeginn und nachfolgendem Expirationsbeginn.

### (iii) mittlere Herzschlaglängendifferenz

$$\overline{\Delta RR} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n |(RR_{i+1} - RR_i)| \quad (4.5)$$

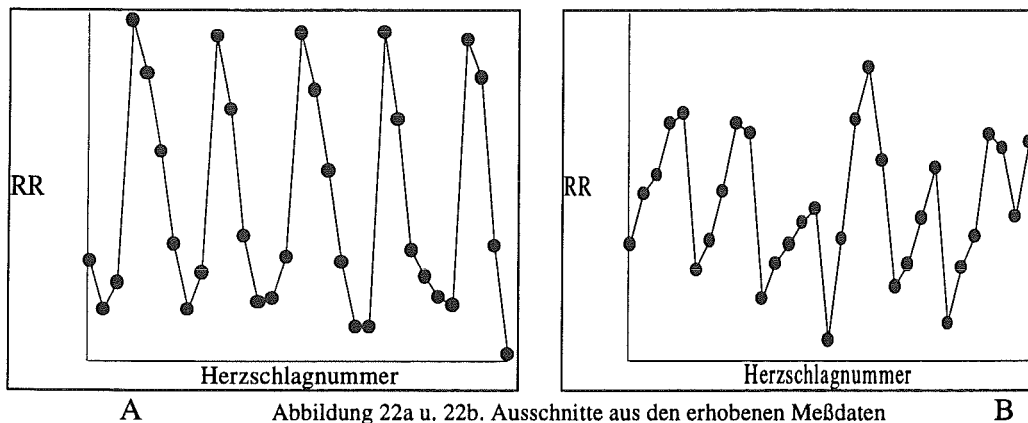
Eine große mittlere Herzschlaglängendifferenz gilt neben anderen Kreislaufgrößen als Gradmesser für einen hohen Parasympathikustonus.

### (iv) mittlere Herzschlaglänge

$$\overline{RR} = \frac{1}{n} * \sum_{i=1}^n RR_i \quad (4.6)$$

### (v) Asymmetrieindex

Der Asymmetrieindex soll die Dynamik der Herzschlaglängen im Laufe eines Atemzuges charakterisieren. Er hilft, folgende typische Fälle zu unterscheiden:



Im Fall A werden die Herzschlaglängen plötzlich länger und in mehreren Schlägen wieder kürzer, im Fall B werden die Herzschlaglängen dagegen in mehreren Schritten länger und plötzlich wieder kürzer. Dieses Verhalten ist deutlich in einem Scatterdiagramm entsprechend der Abbildung 23 zu sehen:

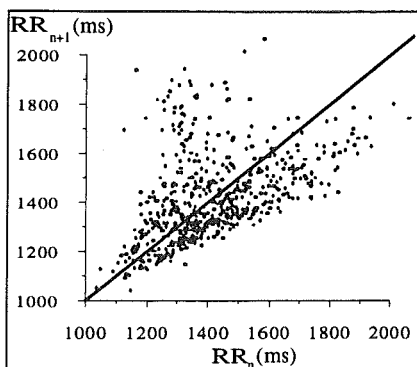


Abbildung 23. Proband 1, Taktatmung (TT = 6,7 s); Auftragung der um einen Herzschlag versetzten Herzschlaglängen gegeneinander. Herzschläge unterhalb der eingezeichneten Winkelhalbierenden werden kürzer, Herzschläge oberhalb der Winkelhalbierenden werden länger. Der senkrechte Abstand zur Winkelhalbierenden gibt die Schlag-zu-Schlag-Variabilität wieder. Die Bewegung parallel zur Winkelhalbierenden beschreibt die Langzeitvariabilität.

In diesem Diagramm werden jeweils aufeinanderfolgende Herzschlaglängen gegeneinander aufgetragen. Das gezeigte Beispiel (Abb. 23) symbolisiert den Fall A (Abb. 22a). Da mehr Herzschläge kürzer als länger werden, liegen im Scatterdiagramm mehr Punkte unterhalb der eingezeichneten Winkelhalbierenden als darüber. Da die Herzschlaglängen keinen zeitlichen Trend aufweisen, liegen die Herzschlaglängen oberhalb der Winkelhalbierenden von dieser entsprechend weiter entfernt. Ein einfaches Maß für das beschriebene Verhalten läßt sich finden, indem die Anzahl der unterhalb der Winkelhalbierenden gelegenen Punkte durch die Gesamtzahl der Herzschläge geteilt wird. Die entsprechende Größe liegt dann zwischen 0 und 1; der symmetrische Fall entspricht dem Wert 0.5. Bei einem dynamischen Verhalten entsprechend dem Fall A (Abb. 22a) liegt diese Größe zwischen 0,5 und 1, bei einem dynamischen Verhalten entsprechend dem Fall B (Abb. 22b) zwischen 0 und 0,5.

Der Asymmetrieindex  $A_i$  wird entsprechend definiert:

$$A_i = \frac{\text{Anzahl der Herzschläge mit } (RR_{i+1} - RR_i) < -3 \text{ ms}}{\text{Anzahl der Herzschläge mit } |(RR_{i+1} - RR_i)| > 3 \text{ ms}} \quad (4.7).$$

Der Schwellwert von 3 ms wurde eingeführt um den störenden Einfluß des Meßrauschens zu reduzieren.

Eine vergleichende Studie der jeweils 8 Herzschlaglängenzereihen von 8 Sportlern, aufgezeichnet jeweils morgens während eines 2-wöchigen Trainingslagers deutet an, daß dieser Index zwischen verschiedenen Personen deutlich stärker variiert als für eine Person innerhalb von zwei Wochen (Abb. 24).

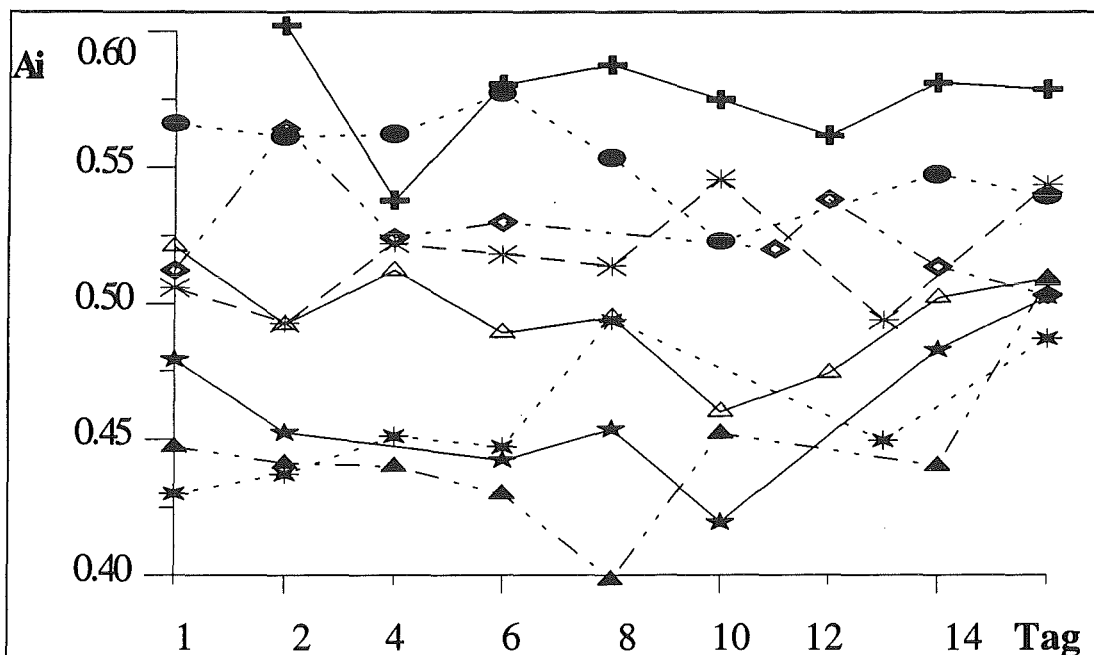


Abbildung 24. Verlauf des Asymmetrieindex  $A_i$  von 8 Sportlern während eines Trainingslagers. Das EKG wurde jeweils morgens aufgenommen. Deutlich zu sehen ist die individuelle Spezifität des Asymmetrieindex.

#### 4.3.4 Berechnung der quantitativen Größen für die Meßreihen

Die im letzten Abschnitt vorgestellten Größen wurden für alle Meßreihen berechnet (Tab. 1). Aus den Ergebnissen lassen sich nur bezüglich der Abhängigkeit der mittleren Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie und des Asymmetrieindex von der mittleren Atemzykluszeit Tendenzen erkennen. Insgesamt scheinen die mittlere respiratorische Sinusarrhythmie und der Asymmetrieindex positiv mit der Atemzyklusdauer zusammenzuhängen (Abb. 25).

	$\overline{TT}$ (s)	$\overline{RR}$ (ms)	$\overline{\Delta RR}$ (ms)	$\overline{RSA}$ (ms)	$A_i$
Proband 1	5 s	1339 ms	141	275	0,54 (Ruheatmung)
Proband 1	6,7 s	1413 ms	137	334	0,61
Proband 1	12 s	1387 ms	92	351	0,6
Proband 1	3 s	1369 ms	96	96	0,53
Proband 2	5,24 s	1038 ms	177	428	0,63 (Ruheatmung)
Proband 2	5,25 s	956 ms	23	357	0,59
Proband 2	6,3 s	1039 ms	159	488	0,63
Proband 2	4,2 s	857 ms	74	186	0,57
Proband 3	5 s	853 ms	60	194	0,59 (Ruheatmung)
Proband 3	5,2 s	781 ms	45	154	0,58
Proband 3	6,4 s	804 ms	40	168	0,56
Proband 3	4 s	778 ms	32	87	0,5

Tabelle 1. Quantitative Auswertung der erhobenen Meßreihen; der Asymmetrieindex  $A_i$  hilft, die Dynamik der Herzschlaglängen während eines Atemzuges zu klassifizieren.

Die Situation der Taktatmung scheint auch bei Frequenzen im Bereich der normalen Ruheatmung die Dynamik der respiratorischen Sinusarrhythmie zu beeinflussen. Bei den Probanden 2 und 3 geht die respiratorische Sinusarrhythmie während der Taktatmung, die im Frequenzbereich der Ruheatmung liegt, deutlich zurück.

Vor dem Hintergrund der in Kapitel 2 geschilderten Mechanismen der Blutdruckregulation und der kardiorespiratorischen Wechselwirkungen sollte es deutlichere interindividuelle Gemeinsamkeiten bezüglich der respiratorischen Sinusarrhythmie geben, als in den quantitativen Größen bislang gesehen wurden. Mit der im nächsten Kapitel vorgestellten graphischen Exploration der Daten wurden solche Gemeinsamkeiten gefunden.

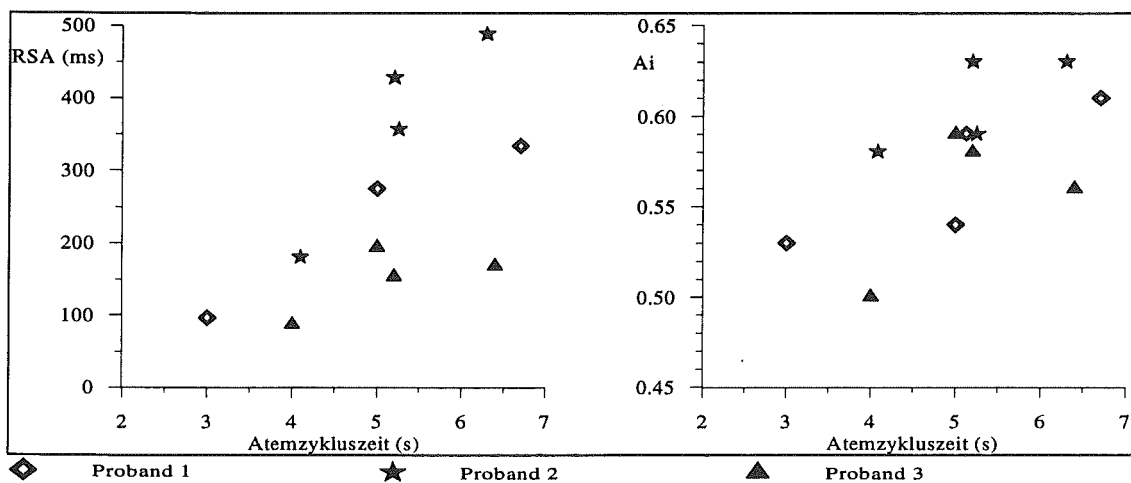


Abbildung 25. Auftragung der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie und des Asymmetrieindex gegen die Atemzykluszeit für die Meßwerte der drei Probanden. Eine positive Abhängigkeit ist in beiden Fällen zu erkennen.

## 4.4 Graphische Exploration der Meßdaten

Durch die graphische Exploration der Meßdaten sollen interindividuelle Gemeinsamkeiten in den dynamischen Mustern der respiratorischen Sinusarrhythmie gefunden werden. Außerdem soll den Fragen weiter nachgegangen werden, in welchen Meßgrößen sich die respiratorische Sinusarrhythmie nachweisen läßt und ob sich die Mechanismen der Blutdruckregulation direkt beobachten lassen.

### 4.4.1 Korrelation zwischen Blutdruck und Herzschlaglänge

Außer der schon behandelten Korrelation gemäß der Windkesselgleichung lassen sich in zweidimensionalen graphischen Auftragnungen keine auffälligen Korrelationen zwischen Blutdruck und Herzschlaglänge beobachten (Abb. 26a und 26b). Die deutlichste Korrelation sieht man bei der Auftragung der Variation des Pulsdrucks gegen die Variation des übernächsten Herzschlages.

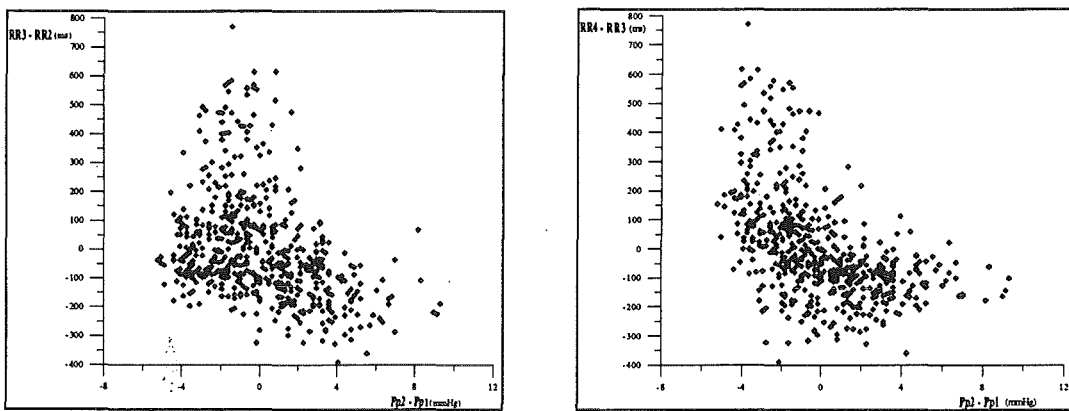


Abbildung 26a u. 26b. Auftragung der Herzschlaglängendifferenz gegen die um eine Herzschlaglänge zurückliegende Pulsdruckdifferenz (26a), bzw. gegen die um zwei Herzschlaglängen zurückliegende Pulsdruckdifferenz (26b); Proband 1, Taktatmung (TT = 6,7 s).

Für beide Zeitverzögerungen gilt, daß mit der gewählten Darstellung nur für die großen Steigerungen des Pulsdrucks eine gewisse Vorhersagbarkeit der folgenden Herzschlaglängen besteht. Nach Pulsdrucksteigerungen von mehr als 4 mmHg ist von einer Verkürzung der nächstfolgenden Herzschlaglänge auszugehen. Für die anderen Wertebereiche existiert eine solche Vorhersagbarkeit nicht. Eine Herzfrequenzsteigerung nach steigendem Pulsdruck entspricht der Situation der Leistungsanpassung und nicht der Blutdruckregulation. Die Leistungsanpassung ist ein vom limbischen System gesteuertes Verhaltensmuster und wird auch in Ruhesituationen in unregelmäßigen Abständen 'probeweise' durchlaufen. Die Leistungsanpassung wird im Modell bislang nicht berücksichtigt.

Die Beobachtungen zeigen, daß der Mechanismus der Blutdruckregulation nicht auf eine Verknüpfung der Kreislaufgrößen von nur drei Herzschlägen zurückzuführen ist.

### 4.4.2 Phasenbeziehung zwischen Atmung und Herzschlag

Aufgrund der geschilderten Wechselwirkung zwischen Kreislauf und Atmung ist es möglich, daß sich zwischen der Atmung und den Herzschlägen eine feste Phasenbeziehung ausbildet. Über eine feste Phasenbeziehung und die Störung dieser festen Phasenbeziehung läßt sich viel über die Kopplungszusammenhänge und die Dynamik zweier wechselwirkender Oszillatoren aussagen. Leider war es nur für die Daten von Proband 2 möglich, die Phasenlage der Herzschläge zum Expiration- bzw. Inspirationsbeginn zu bestimmen. Bei

den anderen Messungen war die Kurve der Atmung so stark von der Herzbewegung überlagert, daß eine hinreichend genaue Bestimmung der Phasen nicht möglich war.

In den Abbildungen 27 bis 30 ist für jeden Atemzug der Zeitreihen von Proband 2 die Phasenlage der Herzschläge zum Expirationsbeginn und die Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie aufgetragen. Es zeigt sich, daß die Phasenbeziehung zwischen dem Expirationsbeginn und den Herzschlägen bei Taktatmung regelmäßiger ist als bei Ruheatmung. Allerdings ist auch bei Taktatmung nur kurzzeitig ein sogenanntes Phaselocking zu beobachten (Abb. 29). Phaselocking beschreibt den Zustand zweier Oszillatoren, die aufgrund ihrer Kopplung untereinander in einem festen rationalen Frequenzverhältnis zueinander schwingen.

Eine direkte Auswirkung der zwischenzeitlich festen Phasenbeziehung auf die Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie läßt sich nicht beobachten. Auch bei allen anderen Darstellungsarten fielen die Zeitbereiche, während der eine feste Phasenbeziehung bestand, nicht weiter auf. Das Phänomen wurde von mir nicht weiter untersucht.

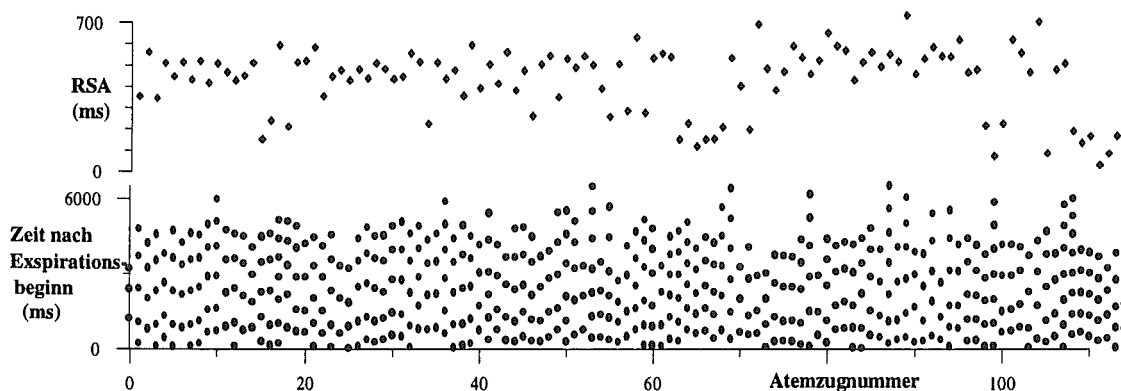


Abbildung 27. Zeitlicher Verlauf der Phase zwischen Herzschlag und Expirationsbeginn von Proband 2 (Ruheatmung).

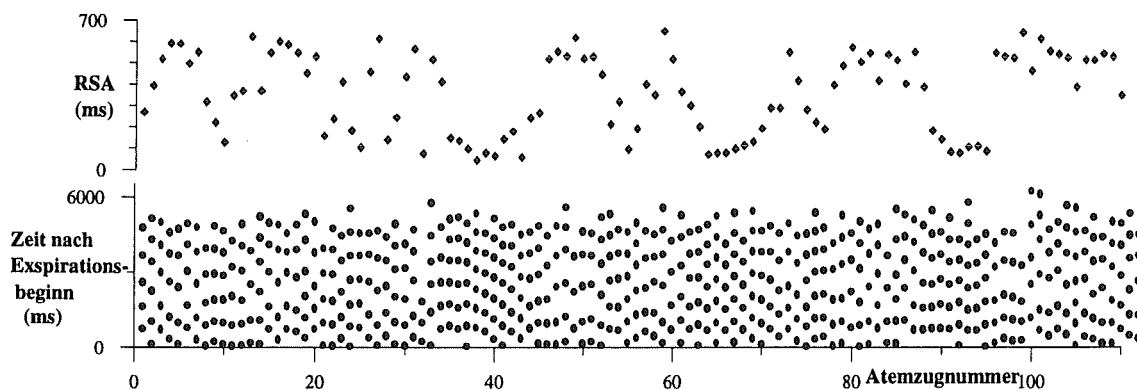


Abbildung 28. Zeitlicher Verlauf der Phase zwischen Herzschlag und Expirationsbeginn von Proband 2 (Taktatmung, TT=5,2 s).

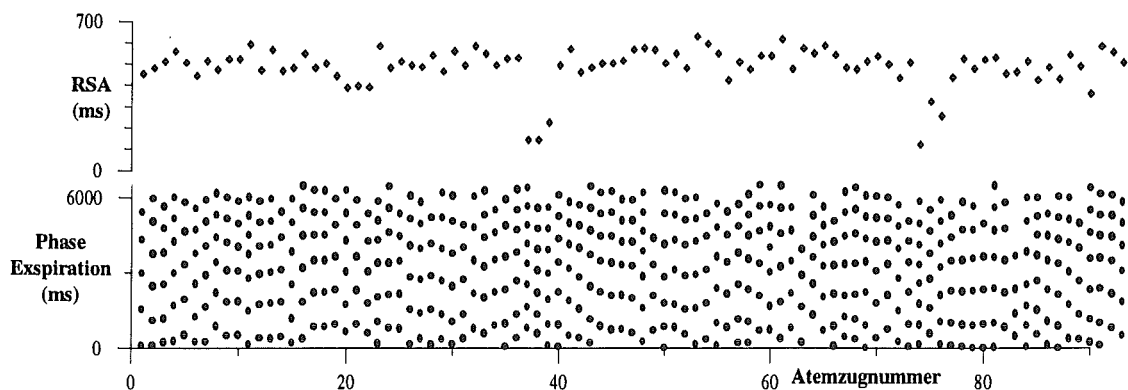


Abbildung 29. Zeitlicher Verlauf der Phase zwischen Herzschlag und Expirationsbeginn von Proband 2 (Taktatmung, TT=6,3 s).



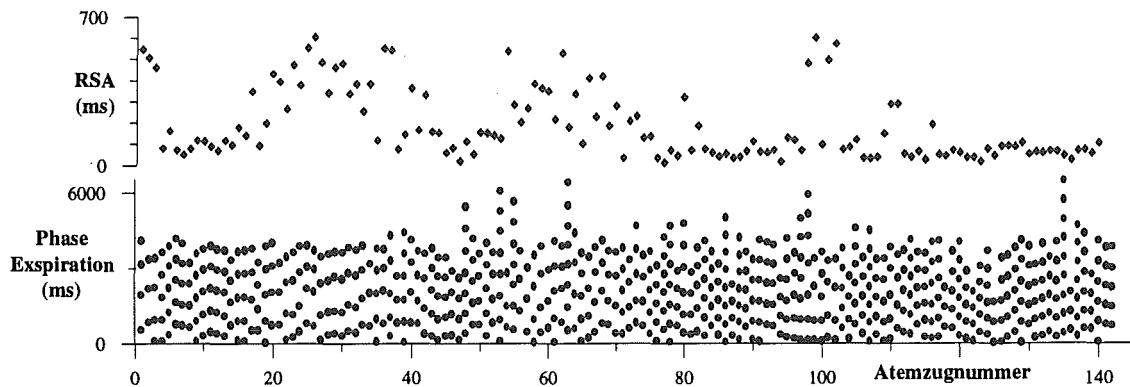


Abbildung 30. Zeitlicher Verlauf der Phase zwischen Herzschlag und Expirationsbeginn von Proband 2 (Taktatmung,  $TT = 4,2$  s); die geringe RSA-Amplitude ist auf die geringe mittlere Herzschlaglänge aufgrund von Streß durch die Messung zurückzuführen (vgl. Abb. A2).

#### 4.4.3 3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung der Beobachtungsgrößen

Für die Untersuchung der Dynamik eines Systems ist es häufig sehr günstig, die Systemvariablen zur Zeit  $t$  als Funktion ihrer eigenen Vergangenheit ( $t - \tau$ ) darzustellen. Für viele Systeme werden bei diesem Verfahren ihre dynamischen Eigenschaften als geometrische Strukturen in dem durch die verzögerten Koordinaten aufgespannten sogenannten Einbettungsraum sichtbar.

Im vorliegenden Fall wurde der Einbettungsraum durch drei jeweils um einen Herzschlag verzögerte Beobachtungsgrößen aufgespannt. Der Blick in Richtung der Raumdiagonalen hat sich dabei als sehr vorteilhaft zur Untersuchung der atemrhythmischen Schwankungen der Kreislaufgrößen und der Herzschlaglängen erwiesen. Bei dieser Blickrichtung wird nämlich die Langzeitdynamik der Beobachtungsgrößen ausgeblendet. Ebenfalls ausgeblendet werden die durch die Meßapparatur verursachten Trends der Meßgrößen. Jeder Punkt repräsentiert in dieser Blickrichtung die im letzten Herzschlag erfahrene Änderung und die im nächsten Herzschlag kommende Änderung der Beobachtungsgröße.

Die Projektion in dieser Blickrichtung der Raumdiagonalen entspricht der Auftragung

der Größe  $\cos(\pi/4) * (RR_{n+1} - RR_{n+2})$  auf der x-Achse

gegen die Größe  $\cos(\pi/4) * (RR_n - \sqrt{(RR_{n+1})^2 + (RR_{n+2})^2})$  auf der y-Achse.

Mit dieser Auftragung wurden nun die atemphasisch getriggerten Kreislaufgrößen und die Herzschlaglänge untersucht (Anhang B, Abb. B1 bis B3). Pro Bild wurden nur die Größen einer bestimmten Phasenlage innerhalb des Atemzyklus dargestellt; also im ersten Bild z.B. nur die Herzschlaglängen, die direkt auf den Expirationsbeginn folgen, im zweiten Bild die jeweils zweiten Herzschlaglängen nach Expirationsbeginn und so weiter. Beim Vergleich der Bilder lassen sich folgende, für die Zeitreihen aller untersuchten Probanden geltenden, Feststellungen treffen:

- Die entsprechenden "Wolken" der Herzschlaglängen, des Pulsdrucks, des systolischen und des diastolischen Blutdrucks füllen weitgehend disjunkte Bereiche aus.
- Im Laufe eines Atemzyklus wandern die Wolken genau einmal um die Raumdiagonale.
- Die Größe der "Wolken" der Herzschläge, des Pulsdrucks und des systolischen Blutdrucks variieren im Laufe des Atemzyklus. Dabei ist die Variation bei den Herzschlägen am deutlichsten, während beim systolischen Blutdruck die Variation nur noch schwach zu sehen ist.
- Die "Wolken" der arteriellen Zeitkonstante kreisen weder merklich um den Ursprung noch variieren sie in der Größe.

#### **Interpretation:**

Die respiratorische Sinusarrhythmie ist in allen Beobachtungsgrößen mit abgestufter Deutlichkeit zu sehen: Herzschlaglänge, Pulsdruck, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, arterielle Zeitkonstante.

Die Größe der Wolken ist ein Maß für die Vorhersagbarkeit der entsprechenden Meßgröße in der jeweiligen Atemphase.

Für die Herzschlaglänge ist die Vorhersagbarkeit demnach zu Beginn der Expiration am geringsten und wächst kontinuierlich, bis sie im Übergangsbereich zur nächsten Expiration wieder schlagartig kleiner wird. Beim Pulsdruck, systolischen und diastolischen Blutdruck gilt im Prinzip das gleiche. Die Variation der Vorhersagbarkeit ist bei diesen Größen im Vergleich zur Herzschlaglänge schwächer ausgeprägt und um ein bis zwei Herzschläge phasenverschoben. Bei den Blutdruckgrößen ist die Vorhersagbarkeit also in der zeitlichen Mitte der Expiration, statt direkt zu Beginn der Expiration, am geringsten. Bei der arteriellen Zeitkonstante ist die (kurzzeitige) Vorhersagbarkeit nahezu konstant.

### **4.5 Erklärungsansätze für die Variation der Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen**

Ich möchte im folgenden nur auf die variierende Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen eingehen. Die Ausführungen hierzu lassen sich aber z.T. auf die anderen Meßgrößen übertragen.

Das Modell beinhaltet mehrere Mechanismen, die einen stochastischen Einfluß je nach Modellzustand in unterschiedlichem Ausmaß verstärken oder dämpfen:

- (i) Im Anhang E wird gezeigt, daß der stochastische Effekt der thermischen Bewegung der Ionen an der Zellmembran mit abnehmender deterministischer Depolarisationsgeschwindigkeit stark anwächst. Da die Atmung mittelbaren und unmittelbaren Einfluß auf die Depolarisationsgeschwindigkeit hat, variiert mit ihr auch die durch die thermische Ionenbewegung bedingte Unvorhersagbarkeit der Herzschlaglängen.
- (ii) In Kapitel 3 wurde anhand der Abbildung 3.6 gezeigt, daß bei hohem parasympathischen Tonus die Herzschlaglänge weitaus sensibler von der vegetativen Innervation abhängt, als dies bei einem hohen sympathischen Tonus der Fall ist. Dies bedeutet, daß auch eine stochastische Variation der vegetativen Innervation der Schrittmacherzelle bei überwiegend parasympathischen Tonus einen bedeutend größeren Effekt auf die resultierende Herzschlaglänge hat als bei stärker sympathischen Tonus. Dementsprechend hat die atmungssynchrone Schwankung der sympathischen und parasympathischen Innervation eine rhythmische Modulation der Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen zur Folge.

(iii) Die Zeitverläufe des direkten und indirekten zentralen respiratorischen Einflusses auf die Schrittmacherzelle weisen zu bestimmten Atemphasen steile Kanten auf. Daher ist während dieser Phasen eine große Streuung der Längen der Herzschläge, unabhängig von der mittleren Herzschlaglänge, zu erwarten.

Die Mechanismen (i) und (ii) erzeugen eine starre Kopplung zwischen der Streuung der Herzschlaglängen und dem Mittelwert. Eine zunehmende mittlere Herzschlaglänge ist bei dieser Kopplung mit einer größer werdenden Streuung der Herzschlaglängen verbunden. Der Mechanismus (iii) läßt auch eine Variation der Kopplung in Abhängigkeit von der Phasenlage innerhalb des Atemzugs zu.

Für alle vorliegenden Meßreihen wurden daher jeweils alle Herzschlaglängen einer Atemphase gemittelt und die Standardabweichung berechnet. Der Mittelwert und die zugehörige Standardabweichung wurden dann für jede Atemphase gegeneinander aufgetragen und die Punkte der Reihenfolge ihrer Lage im Atemzug nach mit Linien untereinander verbunden (Abb. 31 bis 32). Die Sortierung erfolgte nach der Atemmechanik, da diese innerhalb der Atemeinflüsse die einzig direkt zugängliche Größe war.

In allen Bildern beschreibt der Atemrhythmus eine geschlossene Kurve, die sich niemals kreuzt und im Uhrzeigersinn durchlaufen wird. Die Kurve zeigt einen einer Hysterese entsprechenden Verlauf.

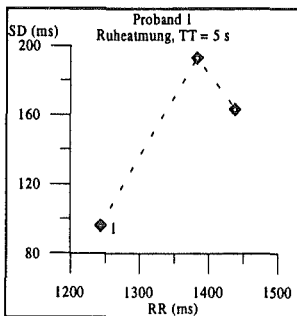


Abbildung 31

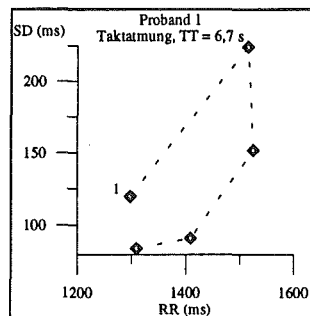


Abbildung 32

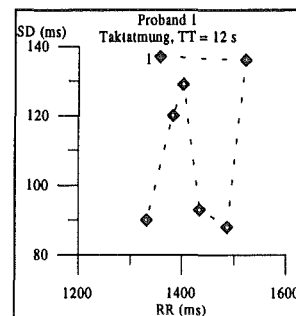


Abbildung 33

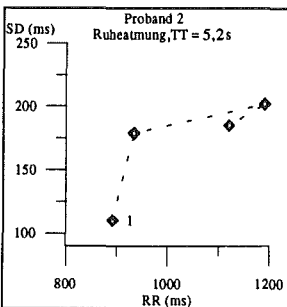


Abbildung 34

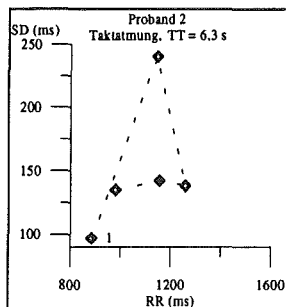


Abbildung 35

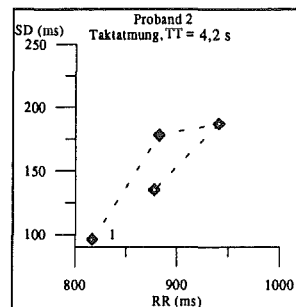


Abbildung 36

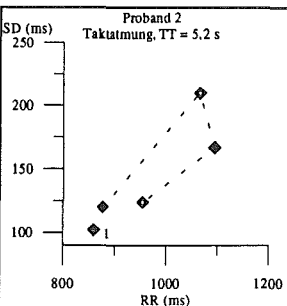


Abbildung 37

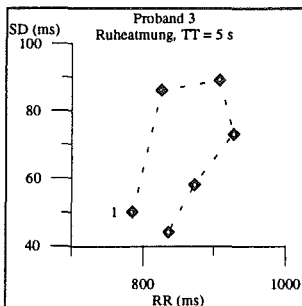


Abbildung 38

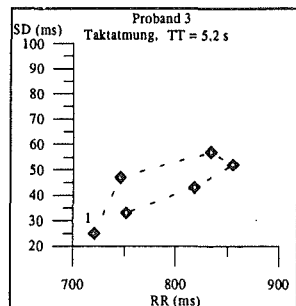


Abbildung 39

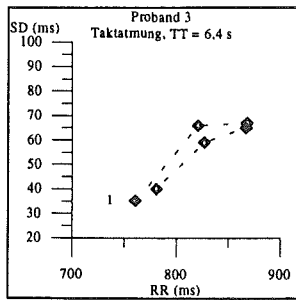


Abbildung 40

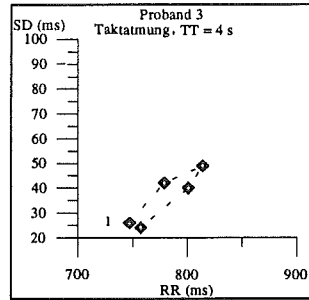


Abbildung 41

Abbildungen 31 bis 42. Die Abbildungen zeigen die gegen die mittlere Herzschlaglänge aufgetragenen Standardabweichungen. Es wurde dabei jeweils über die Herzschläge gemittelt, die in der gleichen Phase bezogen auf den Atemzyklus liegen. Die Mittelung erstreckte sich damit über 90 bis 120 Herzschläge. Die '1' bezeichnet das Rechteck, das zu den jeweils ersten Herzschlägen nach Expirationsbeginn gehört. Die Punkte sind gemäß ihrer Lage im Atemzyklus miteinander verbunden; Es findet keine Kreuzung der Verbindungslinien statt.

### Im Rahmen des Modells ergeben sich aus diesen Beobachtungen folgende Interpretationen:

1. Die im Atemrhythmus variierenden Zeitverläufe der zentralen Synchronisation sind maßgebliche Ursache der unterschiedlichen Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen während des Atemzyklus.
2. Das Verhältnis der Standardabweichung zum Mittelwert der zu einer Atemphase gehörenden Herzschlaglängen ist ein Maß für den Betrag der Steigung des Zeitverlaufs der effektiven zentralen Synchronisation, gemittelt über die entsprechende Atemphase.
3. Unter der Annahme, daß sich die Zeitverläufe der zentralen Synchronisation von verschiedenen Personen ähneln, ist das von der Verbindungslinie der Punkte eingeschlossene Volumen ein Maß für den Einfluß der zentralen Synchronisation auf die respiratorische Sinusarrhythmie.
4. Da in allen Messungen eine Hysterese beobachtet wird, liegt bei allen Messungen ein Phaselocking zwischen Atemmechanik und zentraler respiratorischer Beeinflussung der Schrittmacherzelle vor. Bis auf den Fall der extrem langsamen Atmung (Abb. 33) liegt immer ein 1:1 - Phaselocking vor, bei Abb. 4.14 ein 1:2-Phaselocking. Im Fall der Taktatmung  $TT = 12$  s von Proband 1 läßt sich zwar auch im Powerspektrum oder der Zeitreihe der Herzschlaglängen selber (Abb. 42) die Einwirkung eines äußeren Rhythmus mit ungefähr der doppelten Atmungsfrequenz nachweisen, der Nachweis, daß dabei ein Phaselocking zur Atemmechanik besteht, gelingt mit diesen Methoden jedoch nicht.
5. Die Lage des ersten der nach der Atemmechanik sortierten Punkte wird von der Phasenverschiebung zwischen mechanischer und zentraler Atemeinwirkung bestimmt. Für alle betrachteten Zeitreihen (außer Abb. 33) besteht demnach annähernd die gleiche Phasenverschiebung zwischen mechanischer und zentraler Atemeinwirkung. An Hand dieser Beobachtungen ist von einer im Mittel um weniger als  $\pm 30^\circ$  schwankenden Phase auszugehen. Es ist bemerkenswert, daß diese Phasenverschiebung durch die Taktatmung nicht verändert wird.

Diese Ergebnisse stellen einen sehr guten Ansatzpunkt für eine Anpassung der Modellparameter an eine konkrete Zeitreihe dar. Am Ende des nächsten Kapitels komme ich darauf noch einmal zurück.

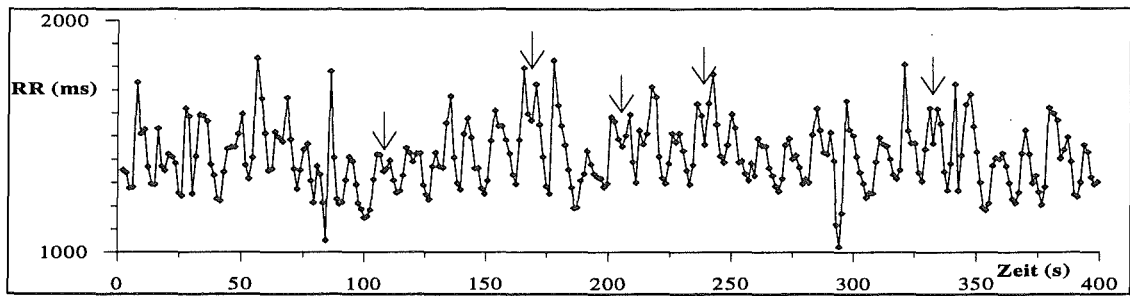


Abbildung 42. Ausschnitt aus der Herzschlaglängenzzeitreihe der Taktatmung  $TT = 12$  s von Proband 1. Auch bei dieser Auftragung ist die Einwirkung eines äußeren Rhythmus mit ungefähr der doppelten Atmungsfrequenz zu sehen. Bei vielen atemrhythmischen Herzschlaglängenschwankungen ist eine zusätzlich aufgeprägte Schwingung deutlich zu erkennen (s. Pfeile). Die Ursache dieser aufgeprägten Schwingung und die Tatsache, daß diese Schwingung in dem festen Frequenzverhältnis 2:1 zur mechanischen Atmung steht, kann erst aus Abb. 33 gefolgert werden.

## 5 Vorläufige Modellvalidierung

Eine umfassende Untersuchung der Modelldynamik in Abhängigkeit von allen Parametern ist im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgesehen. Auch eine Parameteranpassung an eine konkrete Zeitreihe wurde noch nicht durchgeführt.

Insofern wird nur eine vorläufige Modellvalidierung vorgestellt. Sie vergleicht die Ergebnisse experimenteller physiologischer Untersuchungen über die Abhängigkeit der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie von der mittleren Herzschlaglänge und der Atemzyklusdauer mit entsprechenden Modellresultaten.

Es wird der Frage nachgegangen, durch welche Modellmechanismen das über den Atemzyklus variierende stochastische Verhalten der Herzschlaglänge reproduziert werden kann. Dabei werden für eine zukünftige Parameteranpassung an physiologische Zeitreihen nützliche Erkenntnisse gewonnen.

Zuerst wird die für die Modellentwicklung und die ersten Simulationen verwendete graphische Programmoberfläche erläutert und daran anschließend in systemischen Schritten verschiedene mögliche Wechselwirkungen innerhalb des Modells vorgestellt.

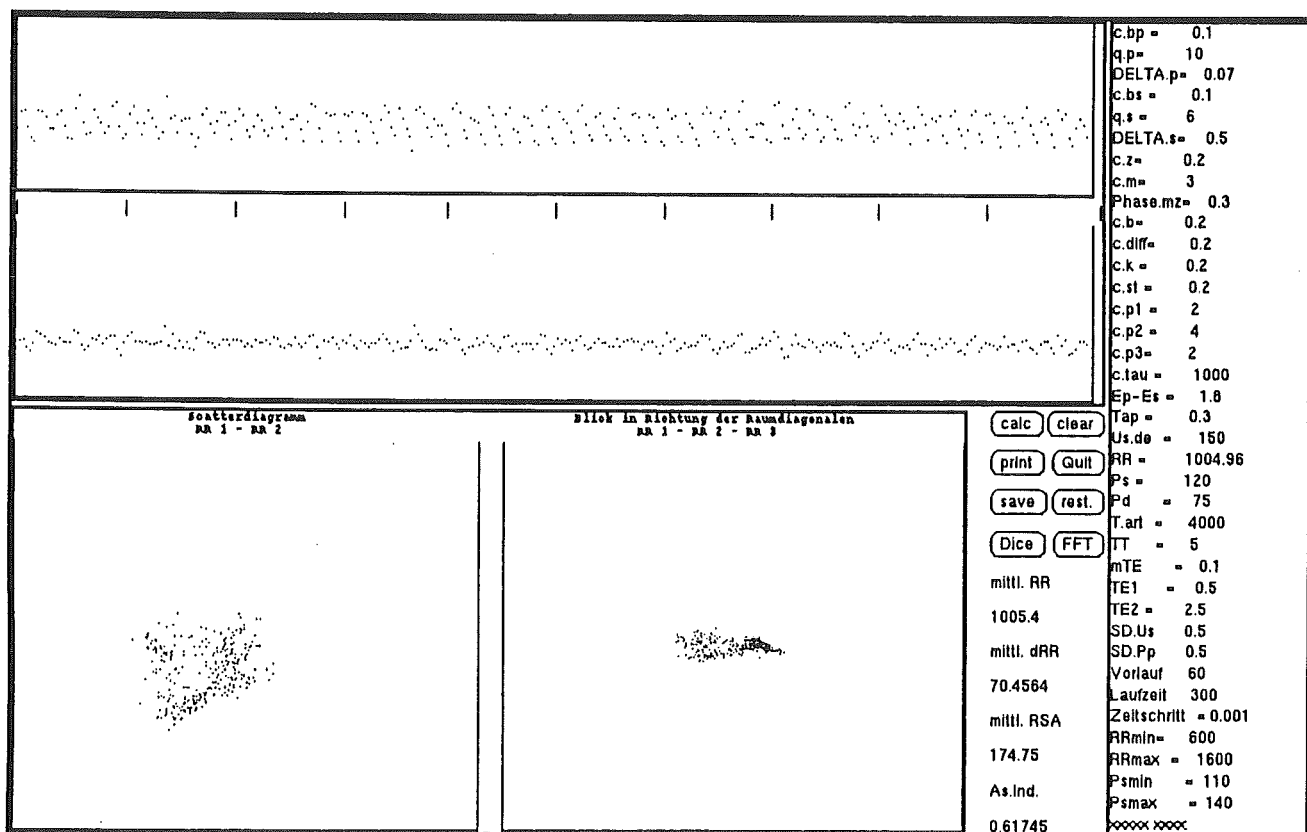


Abbildung 43. Für die Modellentwicklung und -validierung verwendete Programmoberfläche.

## 5.1 Graphische Programmoberfläche

Die Abbildung 5.1 zeigt die verwendete graphische Programmoberfläche. Mit ihr kann man relativ schnell ein Gefühl für den Einfluß der verschiedenen Parameter auf die Modelldynamik gewinnen. In der rechten Spalte können 30 Modellparameter variiert werden. Um Verwirrungen zu vermeiden führe ich sie noch einmal in der im Kapitel 3 verwendeten Nomenklatur von oben nach unten gesehen auf:

$c_{bp}$ ,  $q_p$ ,  $\Delta_p$ ,  $c_{bs}$ ,  $q_s$ ,  $\Delta_s$ ,  $c_z$ ,  $c_m$ ,  $\varphi_{mz}$ ,  $c_b$ ,  $c_{diff}$ ,  $c_k$ ,  $c_{st}$ ,  
 $c_{p1}$ ,  $c_{p2}$ ,  $c_{p3}$ ,  $c_\tau$ ,  $\overline{E_p} - \overline{E_s}$ ,  $Tap$ ,  $\dot{U}_{s_{de}}$ ,  $\overline{RR}$ ,  $\overline{P_s}$ ,  $\overline{P_d}$ ,  $\overline{T}$ ,  
 $TT$ ,  $mTE$ ,  $TE_1$ ,  $TE_2$ ,  $\sigma_{\dot{U}_s}$ ,  $\sigma_{Pp}$ .

Unterhalb der Modellparameter können "Vorlauf", "Laufzeit" und Größe der Integrationschritte ("Zeitschritt") in Sekunden eingegeben werden. Durch die Variation des Vorlaufs kann die Transiente aus der graphischen Darstellung ausgeblendet werden. Die Ordinatenskalierungen der graphischen Ausgaben werden mit RRmin und RRmax, bzw. für den Pulsdruck mit Pmin und Pmax festgelegt.

Oben rechts wird die Zeitreihe der Herzschlaglängen und darunter die Zeitreihe der Pulsdruckhöhen dargestellt. Auf der Abszisse ist in beiden Fällen die Zeit von Null bis "Laufzeit" aufgetragen.

Unten links ist die Herzschlaglängenzeitreihe zweidimensional eingebettet als Scatterdiagramm dargestellt. Unten rechts wird die Projektion des durch drei aufeinanderfolgende Herzschlaglängen aufgespannten Einbettungsraums in Richtung der Raumdiagonalen angezeigt. Der Koordinatenursprung liegt in der Bildmitte.

Daneben werden die aus der abgebildeten Zeitreihe berechneten Größen mittlere Herzschlaglänge, mittlere Herzschlaglängendifferenz, mittlere respiratorische Sinusrhythmie und der Asymmetrieindex ausgegeben.

## 5.2 Verschiedene Kombinationen der Wechselwirkungen im Modell

Im folgenden sollen die verschiedenen Wechselwirkungen innerhalb des Modells nacheinander 'eingeschaltet' werden und so schrittweise an das in den Simulationen verwendete Modell herangeführt werden.

(i) keine respiratorische Modulation, keine sympathische Variation der Herzkraft und der arteriellen Zeitkonstante (Abb. 44)

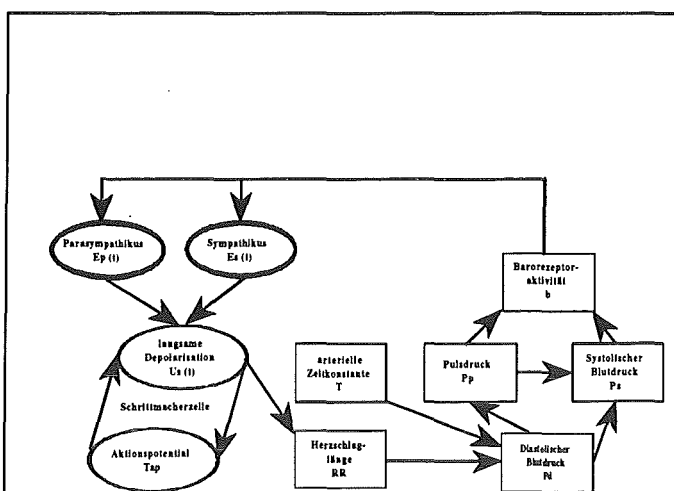


Abbildung 44

Schaltet man alle respiratorischen Einflüsse ab, also  $cb = 1$ ,  $cm = 0$ ,  $cz = 0$ , läßt sich anhand der Dynamik des Herzschlags gut die unterschiedliche Zeitcharakteristik der sympathischen und parasympathischen Rückkopplungsschleife erkennen.

Existiert nur die parasympathische Rückkopplungsschleife, so erzeugt das Modell bei hoher barorezeptorischer Kopplungsstärke eine Herzschlaglängenfolge der Periode 3 (Abb. 48). Nach Verkürzung der mittleren Verzögerung in der Rückkopplungsschleife von 700 ms auf 400 ms beobachtet man eine Herzschlaglängenfolge der Periode 2 (Abb. 49).

Mit der in Kapitel 3 abgeschätzten mittleren Verzögerung von 700 ms und einer mittleren Herzschlaglänge von ca. 1 s bleibt ein großer Teil der parasympathischen Aktivität wirkungslos, da er in den Bereich des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle fällt. Dies wird deutlich, wenn man sich die mit verschiedenen Verzögerungszeiten berechneten Zeitreihen ansieht (Abb. 50 und 51). Wird nämlich die mittlere Verzögerung verringert (Abb. 51), so zeigt sich bei gleicher barorezeptorischer Kopplungsstärke eine deutlich erhöhte Amplitude der Herzschlaglängendifferenz. Bei konstanter Verzögerungszeit aber atemrhythmisch variierender Herzschlaglänge wird es demnach zu ständig schwankenden effektiven barorezeptorischen Kopplungsstärken und entsprechenden nichtlinearen Effekten kommen.

Existiert nur die sympathische Rückkopplungsschleife, so zeigt sich ab einer bestimmten barorezeptorischen Kopplungsstärke eine langsame Schwingung der Herzschlaglängen (Abb. 52). Bei stochastischer Variation des Pulsdrucks stellt sich diese Schwingung schon bei geringer barorezeptorischer Kopplungsstärke ein (Abb. 53). Die Periode dieser Schwingung ist abhängig von der mittleren Verzögerung in der sympathischen Rückkopplungsschleife. Mit der geschätzten Verzögerung bedingt durch die sympathische Reizleitungszeit und die Noradrenalindynamik von 3 s ergibt sich eine Periode von ca. 10s. Eine Schwingung dieser Frequenz ist in der Physiologie als Mayerwelle bekannt und wird in der Aktivität fast aller sympathischen Nervenfasern beobachtet. Dieser Rhythmus ist in fast allen Powerspektren von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck enthalten; bei einigen Personen übertrifft sie in ihrer Stärke auch die respiratorische Sinusarrhythmie. In dem schon zitierten Artikel von deBoer et al. [8] und in der Arbeit von Seidel [24] wird die Ansicht vertreten, daß die Filtercharakteristik der sympathischen Rückkopplungsschleife die Mayerwelle entweder selber generiert oder einen entsprechenden vegetativen Rhythmus gleicher Frequenz entscheidend verstärkt.

Sind beide Rückkopplungsschleifen gemeinsam aktiv, kommt es, solange sie sich nur ausreichend gegenseitig kompensieren, zu keiner ausgewiesenen Schwingung.

**(ii) atemmechanische Modulation des Pulsdrucks, beide vegetativen Rückkopplungsschleifen eingeschaltet, keine stochastischen Einflüsse, keine sympathische Beeinflussung von Herzkraft und arterieller Zeitkonstante (Abb. 45)**

Die einfachste Konstellation einer respiratorischen Modulation von Blutdruck und Herzschlaglänge besteht in der ausschließlichen Berücksichtigung des atemmechanischen Einflusses auf den Pulsdruck. Dabei wird die rhythmische Variation des Pulsdrucks bei geeigneter Wahl der barorezeptorischen Kopplungsstärken direkt auf eine Variation der Herzschlaglängen abgebildet (Abb. 54).



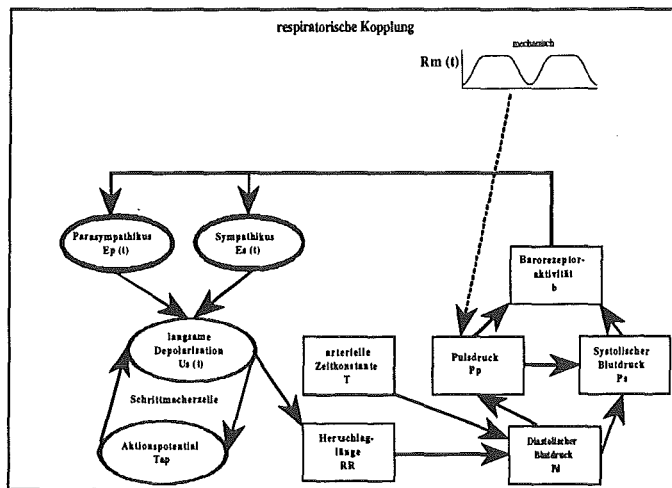


Abbildung 45

**(iii) zusätzliche sympathische Beeinflussung der arteriellen Zeitkonstante und/oder der Herzkraft (Abb. 46)**

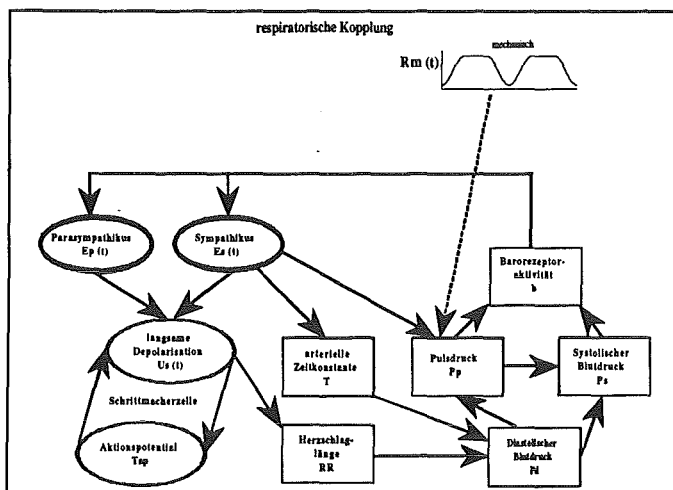


Abbildung 46

Mit dem Einschalten der sympathischen Beeinflussung der arteriellen Zeitkonstante wird der atemmechanische Rhythmus von dem 10 s-Rhythmus der sympathischen Rückkopplungsschleife sichtbar überlagert; es können z.T. ausgeprägte Schwebungen beobachtet werden (Abb. 55). Diese Konstellation entspricht der Komplexität des Modells von de-Boer et al. [8]. Mit ihr lassen sich die Wirkung der Veränderung des Blutdruckniveaus auf die Powerspektren von Herzfrequenz und Blutdruck eindrucksvoll reproduzieren. Allerdings ist es mit dieser Konstellation z.B. noch nicht möglich, die für verschiedene Personen unterschiedliche Dynamik der Herzschlaglängen während eines Atemzuges zu simulieren.

Die Überlagerung des atemmechanischen Rhythmus mit dem 10 s-Rhythmus läßt sich auch mit der sympathischen Beeinflussung der Herzkraft erzeugen.

**(iv) zusätzliche indirekte und/oder direkte zentrale Modulation des vegetativen Effekts auf die Schrittmacherzelle (Abb. 47)**

Bei eingeschalteter zentraler Modulation der barorezeptorischen Reizweiterleitung wird der Verlauf der Herzschlaglängen asymmetrisch. Der Grad der Asymmetrie hängt u.a. von der Phasenlage zwischen zentraler und atemmechanischer Modulation ab. Die Stärke der respiratorischen Sinusarrhythmie wird durch die Hinzunahme der direkten zentralen Modulation der vegetativen Beeinflussung der Schrittmacherzelle zusätzlich verstärkt. Amplituden der respiratorischen Sinusarrhythmie in der Größenordnung von Proband 1

oder Proband 2 können sinnvoll erst mit der direkten zentralen Modulation des vegetativen Effekts auf die Schrittmacherzelle reproduziert werden.

Bei der Abbildung 53 werden alle im Kapitel 3 eingeführten Modellgleichungen in der Simulation berechnet. Der Einfluß der einzelnen Parameter auf die Modelldynamik ist dabei sehr schwer abzuschätzen. Erst gezielte Parameteranpassungen für verschiedene physiologische Zeitreihen und Sensitivitätsstudien der einzelnen Parameter können Auskunft darüber geben, an welcher Stelle das Modell wieder vereinfacht werden kann.

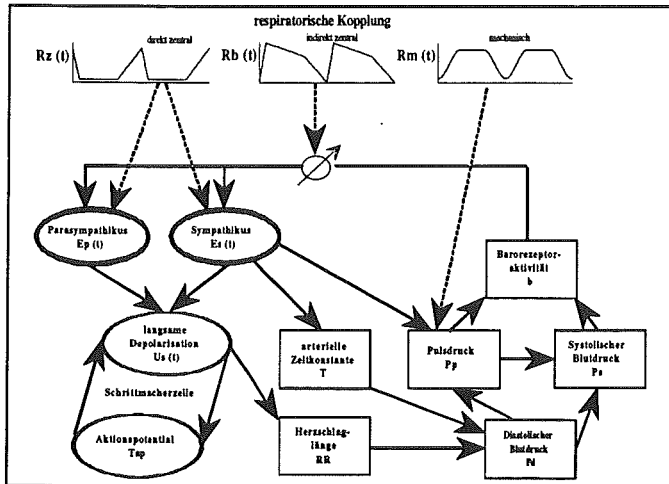


Abbildung 47

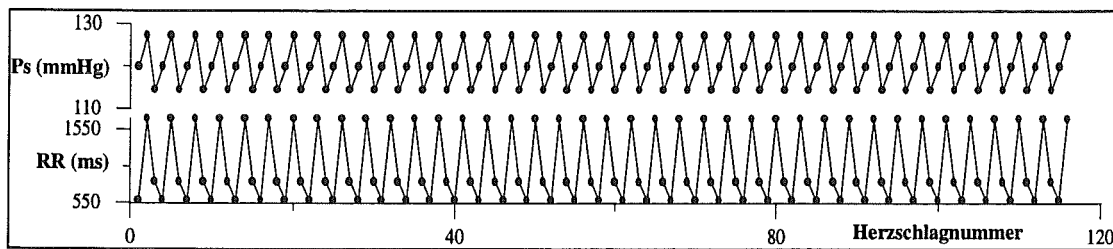


Abbildung 48

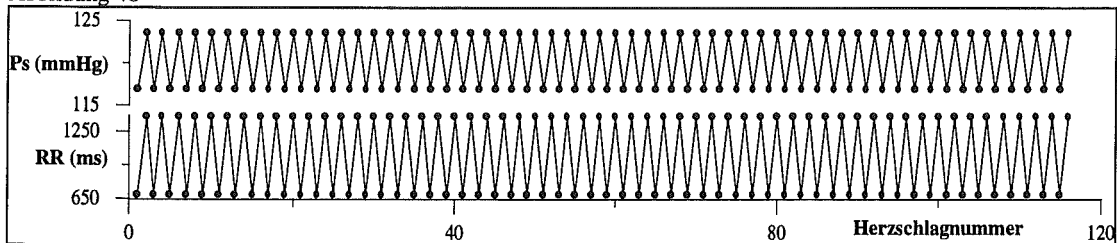


Abbildung 49

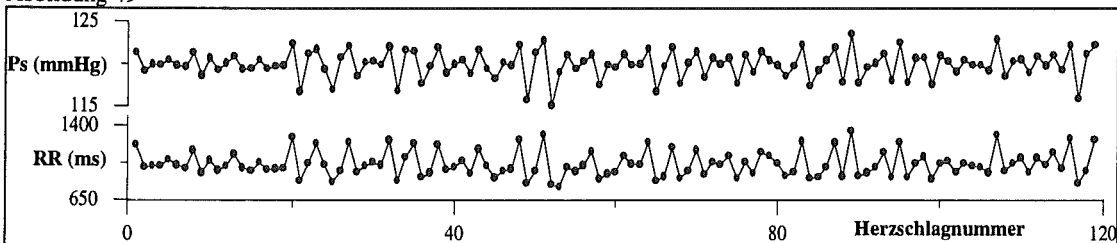


Abbildung 50

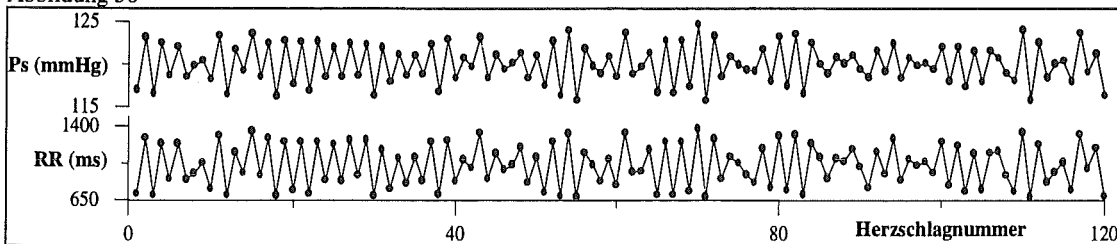


Abbildung 51

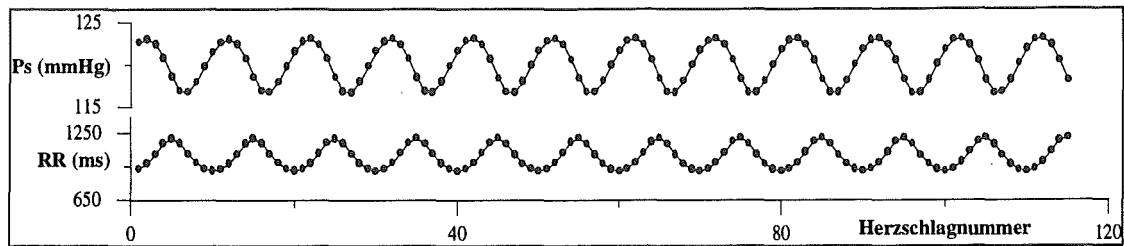


Abbildung 52

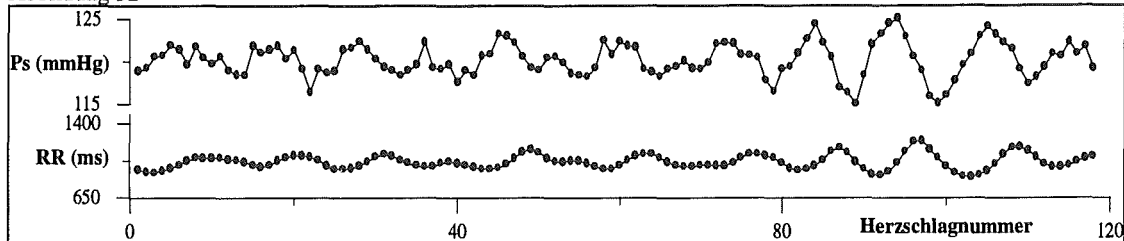


Abbildung 53

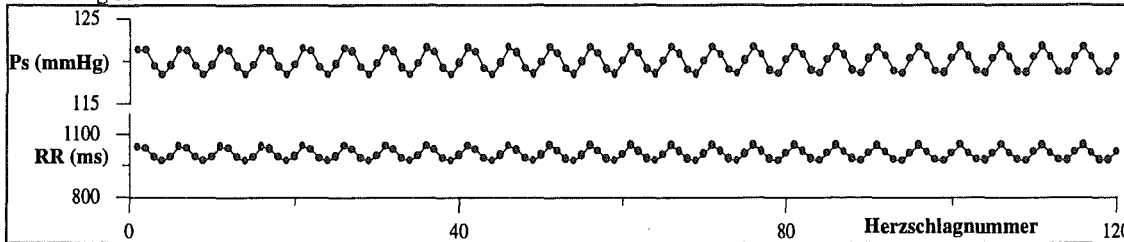


Abbildung 54

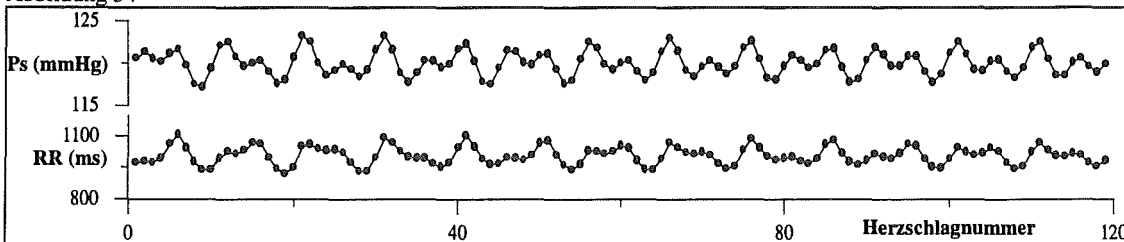


Abbildung 55

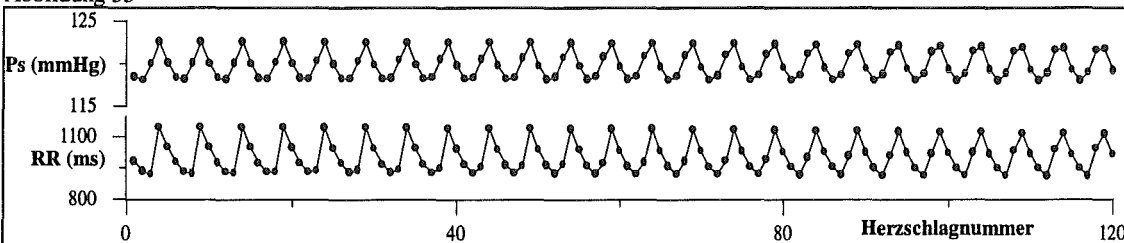


Abbildung 56

Abbildung 48 bis 56. Die Abbildungen zeigen Simulationen, bei denen jeweils nur eine der vegetativen Rückkopplungsschleifen aktiviert war. Bei allen Simulationen wurde bei stochastischen Startwerten eine 2-minütige Transiente abgeschnitten. In Abb. 48 war nur die parasympathische Rückkopplungsschleife aktiv, die mittlere Verzögerung betrug 700 ms, die barorezeptorische Kopplungsstärke betrug 0,3. In Abb. 49 wurde die mittlere Verzögerung auf 400 ms verkürzt.

In Abb. 50 war nur die parasympathische Rückkopplungsschleife aktiviert, die mittlere Verzögerung betrug 700 ms und die Kopplungsstärke 0,15. Der Pulsdruck wurde stochastisch variiert. In Abbildung 51 war die mittlere Verzögerung auf 400 ms verkürzt. Der Vergleich zeigt, daß die Rückkopplung bei kürzerer Verzögerung effektiver ist.

In Abb. 52 war nur die sympathische Rückkopplungsschleife aktiviert, die mittlere Verzögerung betrug 3 s, die barorezeptorische Kopplungsstärke betrug 0,15. Bei Abb. 53 betrug die barorezeptorische Kopplungsstärke 0,1; der Pulsdruck wurde stochastisch variiert.

Abb. 54 zeigt eine Simulation mit ausschließlich mechanischer Atmungseinwirkung. Beide Rückkopplungsschleifen sind mit einer Kopplungsstärke von 0,1 und mittleren Verzögerungen von 700 ms (Parasympathikus) bzw. 3 s (Sympathikus) aktiv. Die sympathische Beeinflussung der Herzkraft und der arteriellen Zeitkonstante sind ausgeschaltet. In Abb. 55 ist eine starke sympathische Beeinflussung von Herzkraft und arterieller Zeitkonstante bei sonst gleichen Parametern zugeschaltet.

Abb. 56 zeigt eine Simulation mit mechanischer sowie direkter und indirekter Atmungseinwirkung. Eine sympathische Beeinflussung von Herzkraft und arterieller Zeitkonstante ist zwar aktiv, aber mit geringerer Kopplung als bei Abb. 55.

### 5.3 Abhängigkeit der respiratorische Sinusarrhythmie von der Atemzykluszeit und der mittleren Herzschlaglänge

Unter Verwendung des Parametersatzes von Abbildung 43 und stochastischer Variation des Pulsdrucks ( $\sigma_{pp} = 0,5$ ) und der Depolarisation ( $\sigma_{\dot{u}_s} = 0,5$ ) wurde die Abhängigkeit der mittleren Amplitude und des Asymmetrieindex der respiratorischen Sinusarrhythmie von der Atemzykluszeit und der mittleren Herzschlaglänge überprüft. Dafür wurde für jede Parametervariation bei zufälligen Startwerten und 1-minütigem Vorlauf mit 1 ms Integrationsschritt eine 10-minütige Zeitreihe simuliert und aus ihr die mittlere respiratorische Sinusarrhythmie und der Asymmetrieindex berechnet.

#### a) Abhängigkeit von der mittleren Herzschlaglänge, vgl. [21]

Die mittlere Arespiratorische Sinusarrhythmie hängt positiv von der mittleren Herzschlaglänge ab (Abb. 57). Man beobachtet für mittlere Herzschlaglängen im Bereich zwischen 650 ms und 850 ms ein Plateauverhalten der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie. Ab einer mittleren Herzschlaglänge von 850 ms steigt die mittlere respiratorische Sinusarrhythmie nahezu linear von 175 ms auf 400 ms an. Vergleichsmessungen mit anderen Parameterwerten ergaben unterschiedliche Bereiche für das Anfangsplateau und unterschiedliche Steigungen für den linearen Bereich; das qualitative Verhalten blieb jedoch stets gleich. Bei physiologischen Messungen wird im allgemeinen ein ähnliches Verhalten beobachtet, allerdings läßt sich die mittlere Herzfrequenz nur durch körperliche oder mentale Leistung variieren; die Leistungsanpassung überdeckt dann die vom Modell beschriebene Blutdruckregulation. Daher lassen sich die physiologischen Ergebnisse nur bedingt mit denen des Modells vergleichen.

Der Asymmetrieindex zeigt in Abhängigkeit von der mittleren Herzschlaglänge einen S-förmigen Verlauf mit negativer Steigung. Er nimmt Werte zwischen 0,6 und 0,45 an (Abb. 58). Seine Werte sind stark gestreut.

#### b) Abhängigkeit von der Atemzyklusdauer, vgl. [4]

Die Auftragung der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie gegen die Atemzykluszeit zeigt deutlich die Resonanz zwischen der respiratorischen Sinusarrhythmie und der Eigenfrequenz der sympathischen Rückkopplungsschleife (Abb. 59). Das wenig ausgeprägte Maximum bei  $TT = 4,5$  s zeigt das Resonanzverhalten beim Frequenzverhältnis der Respiration zur sympathischen Eigenfrequenz von 2:1. Die Resonanz beim Frequenzverhältnis 1:1 ist dagegen sehr deutlich ausgeprägt. Abhängig von der Stärke der sympathischen Beeinflussung der Herzkraft und der arteriellen Zeitkonstante ist der Resonanzeffekt mehr oder weniger stark ausgeprägt zu beobachten. Allerdings zeigt sich bei physiologischen Messungen, daß bei Atemzykluszeiten von über 10 s die Atemmechanik und die Aktivitäten der respiratorischen Neurone, und damit die zentrale Innervation der Schrittmacherzellen, verschiedene Frequenzen aufweisen. In diesem Bereich des Atemrhythmus müßten daher im Modell verschiedene respiratorische Rhythmen angesetzt werden.

Ein Resonanzverhalten der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie wird auch bei physiologischen Messungen beobachtet [4]. Dieser Effekt läßt sich auch am eigenen Körper erfahren. Das bewußte tiefe und langsame Atmen in Streßsituationen fördert die Ausprägung der respiratorischen Sinusarrhythmie und unterstützt somit ein Abklingen der mittleren Herzfrequenz.

Der Asymmetrieindex wächst mit steigender Atemzykluszeit kontinuierlich von 0,4 auf 0,65 an (Abb. 60). Für Atemzykluszeiten, bei denen im Mittel weniger als 3 Herzschläge in einen Atemzug fallen, macht die Definition des Asymmetrieindex keinen Sinn mehr. Die entsprechenden Punkte sind daher aus dem Diagramm ausgeblendet.

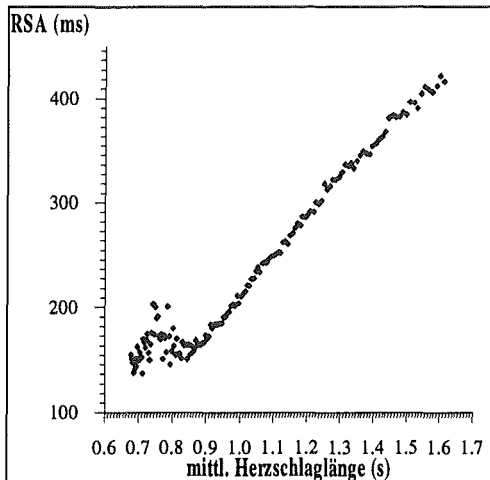


Abbildung 57. Mittlere respiratorische Sinusarrhythmie in Abhängigkeit von der mittleren Herzschlaglänge. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

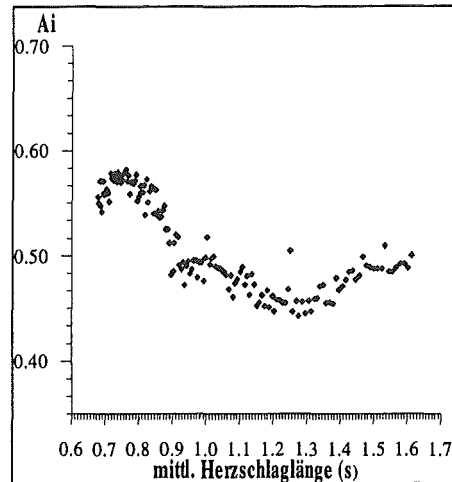


Abbildung 58. Asymmetrieindex in Abhängigkeit von der mittleren Herzschlaglänge. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

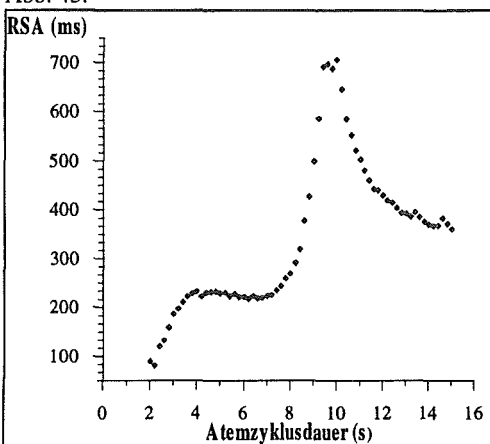


Abbildung 59. Mittlere respiratorische Sinusarrhythmie in Abhängigkeit von der Atemzyklusdauer. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

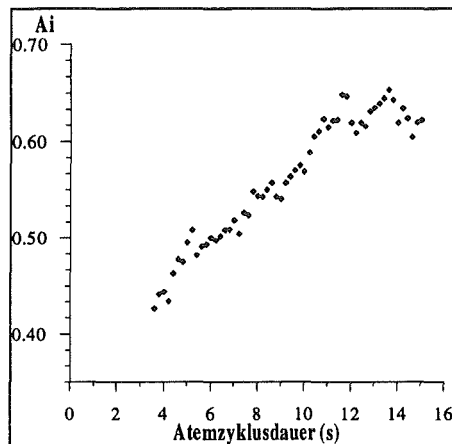


Abbildung 60. Asymmetrieindex in Abhängigkeit von der Atemzykluszeit. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

Das Modellverhalten steht also bzgl. der quantitativen Abhängigkeit der mittleren respiratorischen Sinusarrhythmie von der mittleren Herzschlaglänge und der Atemzykluszeit in Übereinstimmung mit bekannten Resultaten aus physiologischen Messungen.

#### 5.4 Abhängigkeit der respiratorischen Sinusarrhythmie von der Phase zwischen mechanischem und zentralem respiratorischen Einfluß

Entsprechend dem Verfahren im vorhergehenden Abschnitt wurde der Einfluß der Phase zwischen der zentralen und der mechanischen respiratorischen Modulation auf die Amplitude und den Asymmetrieindex der respiratorischen Sinusarrhythmie bei einer mittleren Herzschlaglänge von 1 s und einer Atemzykluszeit von 5 s untersucht (Abb. 61 und 62). Dieser Parameter ist natürlich nur einer von vielen zu untersuchenden Modellparametern. Er hat jedoch eine sehr plausible physiologische Bedeutung und ist daher prinzipiell mit entsprechenden physiologischen Experimenten unter Berücksichtigung der Ergebnisse des nächsten Abschnitts quantifizierbar.

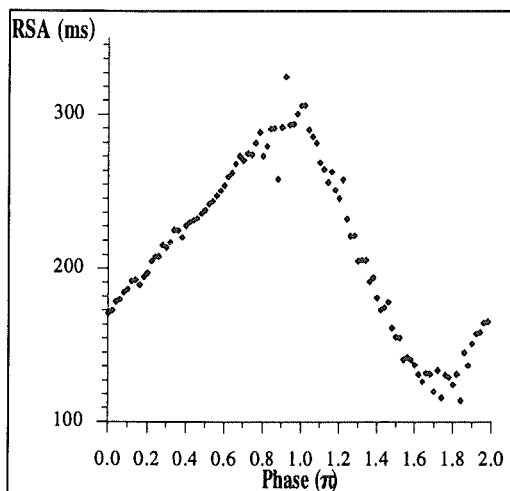


Abbildung 61. Mittlere respiratorische Sinusarrhythmie in Abhängigkeit von der Phase der mechanischen zur zentralen Atmungseinwirkung. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

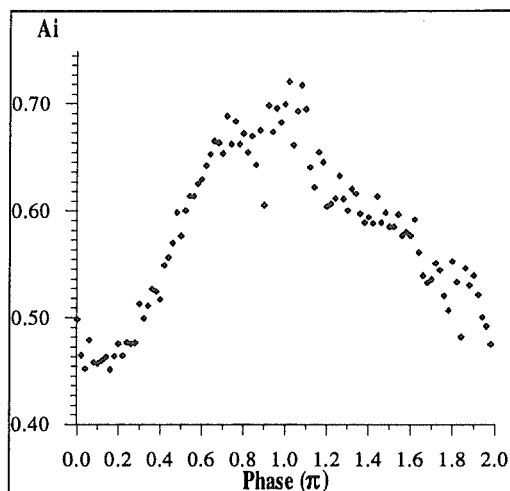


Abbildung 62. Asymmetrieindex in Abhängigkeit von der Phase der mechanischen zur zentralen Atmungseinwirkung. Die übrigen Modellparameter entsprechen denen in Abb. 43.

Sowohl die Amplitude der respiratorischen Sinusarrhythmie als auch der Asymmetrieindex, also der zeitliche Verlauf der Herzschlaglängenänderungen während des Atemzyklus, hängen eng mit der Phase zwischen der mechanischen und der zentralen Atmungseinwirkung zusammen.

Diese Abhängigkeit ist ein möglicher Ansatzpunkt, die Instabilität der respiratorischen Sinusarrhythmie zu erklären. Die Phasenlage zwischen der Aktivität der respiratorischen Neurone und der mechanischen Atmungsbewegung wird sicher häufiger aufgrund zentralnervöser Aktivität kurzzeitig aus der 'normalen' Lage ausgelenkt sein und die respiratorische Sinusarrhythmie wird während dieser Zeit eine entsprechend andere Ausprägung erhalten. Diese kurzzeitige Auslenkung widerspricht nicht der in Abschnitt 4.5 getroffenen Feststellung, daß die Phase im Mittel für verschiedene Personen und bei verschiedenen Atemfrequenzen nicht um mehr als 40° bis 50° variiert. Die Abbildungen 61 und 62 zeigen, daß zudem schon geringe Schwankungen der mittleren Phase große Unterschiede im dynamischen Muster der RSA erklären können.

Auch die Stabilisierung und Verstärkung der respiratorischen Sinusarrhythmie bei Taktatmungsfrequenzen etwas unterhalb der normalen Ruheatmungsfrequenz könnte über eine durch Taktatmung stabilisierte und leicht veränderte Phasenlage erklärt werden.

Unter dem Gesichtspunkt der dynamischen Konsequenzen kurzzeitiger Verschiebungen der Phasenlage zwischen mechanischer und zentraler Atmungseinwirkung ist das transiente Verhalten des Modells für die physiologische Dynamik bei der normalen Ruheatmung wahrscheinlich eher repräsentativ als sein Langzeitverhalten.

## 5.5 Simulation der mit der Atmung variierenden Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen

Im Abschnitt 4.5 wurde gezeigt, daß die mit der Atmung variierende Vorhersagbarkeit der Herzschlaglängen nicht alleine auf die Variation der mittleren Herzschlaglänge zurückzuführen ist. Entsprechende Modellsimulationen unterstützen die Vermutung, daß dieses Verhalten mit den angenommenen Zeitverläufen der zentralen respiratorischen Beeinflussung des Herzens erklärt werden kann.

Es zeigt sich, daß der zentrale respiratorische Einfluß eine notwendige Voraussetzung für die Simulation des beschriebenen Effekts darstellt. Ohne die Hinzunahme der direkten oder der indirekten zentralen respiratorischen Beeinflussung der Schrittmacherzelle ergibt sich stets eine positiv monotone Abhängigkeit der Standardabweichung des

Mittelwerts vom Mittelwert selber (Abb. 63). Der Mittelwert wurde jeweils für alle Herzschläge einer Atemphase berechnet.

Unter Einbeziehung des indirekten oder/und des direkten zentralen respiratorischen Einflusses auf die Schrittmacherzelle läßt sich der gewünschte Effekt dagegen reproduzieren (Abb. 64 und 65). Deutlich zu sehen ist beim Vergleich der Abbildungen 64 und 65, daß die getrennt voneinander eingeschaltete direkte und indirekte zentrale respiratorische Beeinflussung verschiedene dynamische Verhalten bewirken. Der Fall der direkten Beeinflussung (Abb. 65) kommt den empirischen Beispielen näher als der der indirekten Beeinflussung (Abb. 64). Eine Kombination beider Einflüsse scheint die empirischen Beispiele noch genauer zu reproduzieren (Abb. 66). Bei näherer Kenntnis der Modelldynamik unter verschiedenen Parameterkombinationen und entsprechender Auswertung physiologischer Meßreihen sollte es möglich sein, die Gewichtung der drei respiratorischen Einflüsse untereinander sowie ihre Phasenlage zueinander für eine individuelle Zeitreihe zu bestimmen.

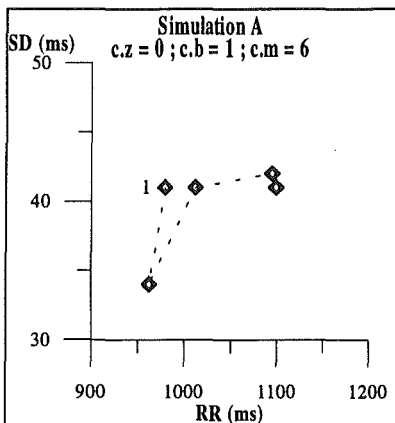


Abb. 63  
Simulation nur mit mechanischer Atmungseinwirkung.

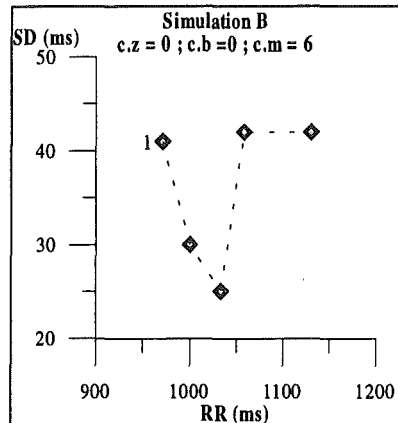


Abb. 64  
Simulation mit mechanischer und indirekter zentraler Atmungseinwirkung.

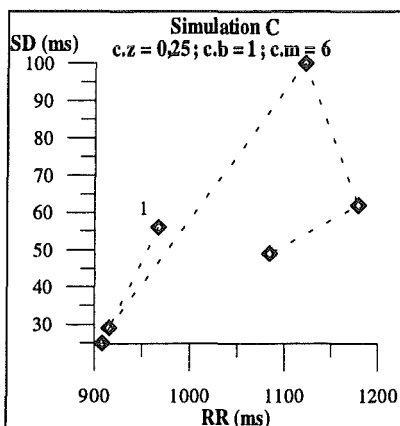


Abb. 65  
Simulation mit mechanischer und direkter zentraler Atmungseinwirkung

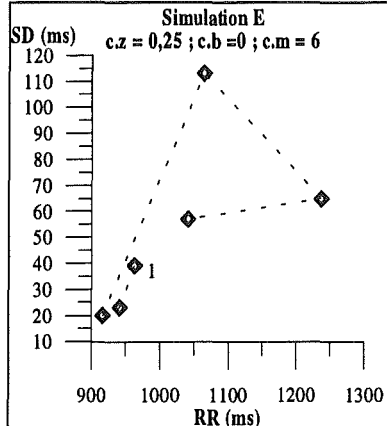


Abb. 66  
Simulation mit mechanischer sowie direkter und indirekter zentraler Atmungseinwirkung.

Abbildung 63 bis 66. Die Abbildungen zeigen die gegen die mittlere Herzschlaglänge aufgetragene Standardabweichung. Es wurde dabei jeweils über die Herzschläge gemittelt, die in der gleichen Phase des Atemzyklus liegen. Die simulierten Zeitreihen umfassen jeweils 500 Atemzüge. Die '1' bezeichnet das Rechteck, das zu den jeweils ersten Herzschlägen nach Expirationsbeginn (bezogen auf die Atemmechanik) gehört. Die Punkte sind gemäß ihrer Lage im Atemzyklus miteinander verbunden. Beachte, daß sich die Verbindungslinien niemals kreuzen. In allen Messungen wurde sowohl der Pulsdruck als auch die Depolarisationsgeschwindigkeit stochastisch variiert.

## 6 Zusammenfassender Ausblick

Sowohl die Mittelwerte der nach Atemphasen sortierten Herzschlaglängen, als auch deren Standardabweichungen weisen eine charakteristische Differenzierung auf. Es zeigt sich, daß die Standardabweichung keine eindeutige Funktion des Mittelwertes ist.

Vor dem Hintergrund des Modells ist dies ein Beleg für das Bestehen von Phaselocking zwischen mechanischem und zentralem Atemeinfluß. Für die ausgewerteten Zeitreihen besteht in der Regel 1:1 - Phaselocking, nur in dem Fall der extrem langen Atemzyklusdauer ein 1:2 - Phaselocking.

In Untersuchungen weiterer Probanden und in intensiven Modellstudien soll herausgefunden werden, inwiefern sich über diesen Effekt die Phasenverschiebung zwischen mechanischem und zentralem Atemeinfluß bestimmen läßt und inwieweit der direkte und der indirekte zentrale Atemeinfluß getrennt werden können.

Außerdem soll durch dezidierte Messungen das Bifurkationsverhalten des Phaselockings in Abhängigkeit von der Atemzyklusdauer untersucht werden. Hieraus können sich interessante Einblicke in die Art und Weise der Kopplung der respiratorischen Neurone an die willkürliche Atmung ergeben.

Im Zuge der Auswertung der Messungen wurde der Asymmetrieindex vorgestellt, der es erlaubt, die verschiedenen dynamischen Ausprägungen der respiratorischen Sinusarrhythmie zu quantifizieren.

Das Modell kann durch die Hinzunahme einer zweiten, den AV-Knoten repräsentierenden Schrittmacherzelle und entsprechender Ankopplung dieser Zelle an die den Sinusknoten repräsentierende Schrittmacherzelle den Zeitverlauf der atrioventrikulären Überleitungszeit in Abhängigkeit von der respiratorischen Sinusarrhythmie simulieren. Mit dem so aufgebauten Modell kann bei entsprechender Kenntnis der Abhängigkeit der AV-Überleitungszeit von der vegetativen Innervation des Herzens die Wechselwirkung zwischen respiratorischer Sinusarrhythmie und einfachen AV-Überleitungsstörungen simuliert werden.

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken bei Dr. F. Drepper für die gute Betreuung dieser Arbeit, bei Dr. H.-H. Abel für die entscheidenden Hinweise aus der Sicht der Physiologie und für die vielen interessanten Diskussionen, bei Prof. H. P. Koepchen für die Eingrenzung des Themas dieser Arbeit, beim Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund für die freundliche Unterstützung und bei Ralf Engbert für die geduldige Hilfe bei Computerproblemen aller Art.



# Anhang A

## Proband 1 Taktatmung, TT = 6,7 s

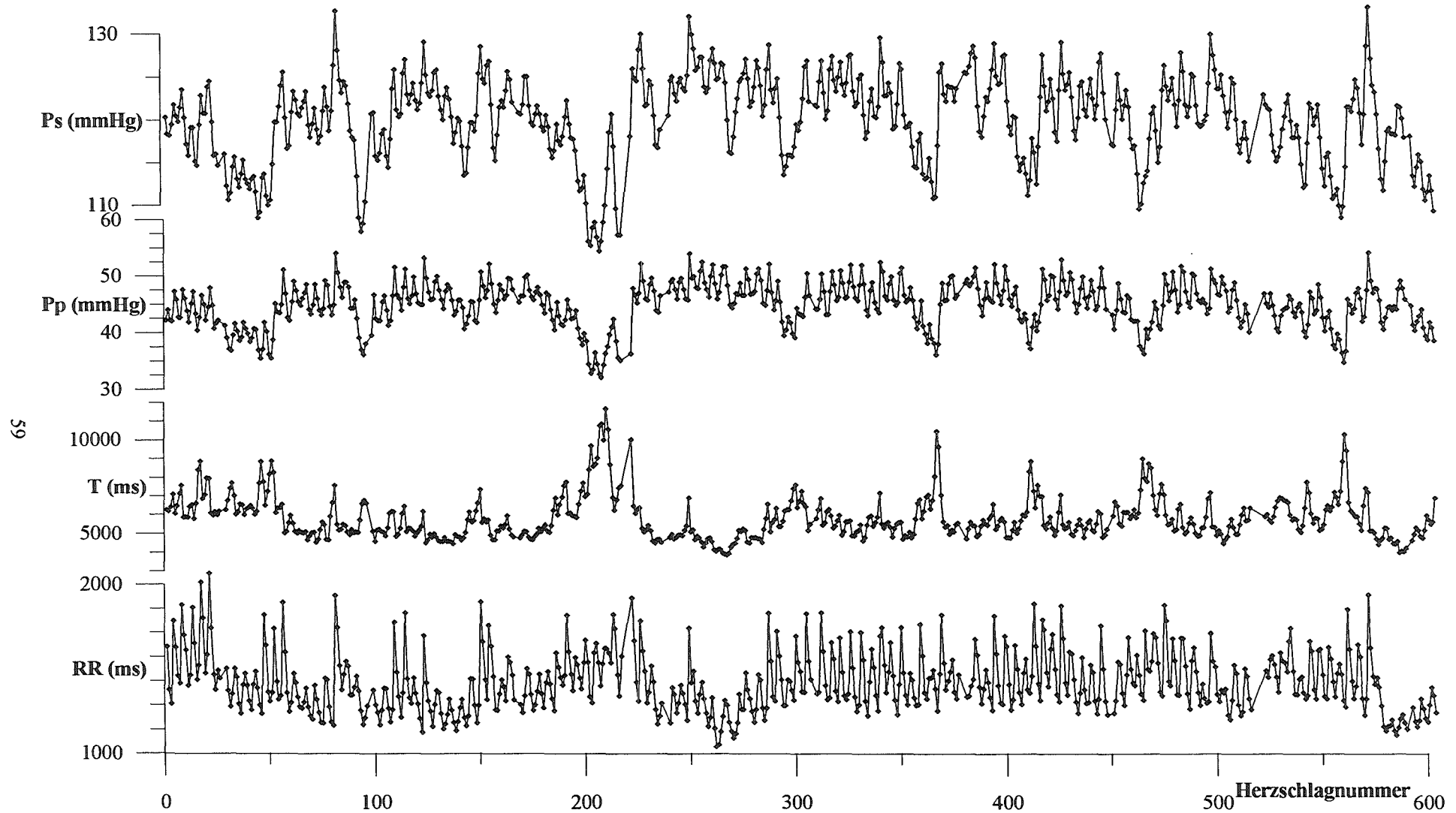


Abbildung A1. Zeitreihen der Meßgrößen (von unten nach oben) Herzschlaglänge, arterielle Zeitkonstante, Pulsdruck und systolischer Druck. Die arterielle Zeitkonstante wurde gemäß dem in Kapitel 4.4.3 erläuterten Verfahren aus den direkt zugänglichen Meßgrößen berechnet. Sie repräsentiert die zentral-nervöse Aktivität. Deutlich wird hier, daß die respiratorische Sinusarrhythmie kaum im Zeitverlauf der arteriellen Zeitkonstante vorhanden ist.

**Proband 2**  
**Taktatmung, TT = 6,3 s**

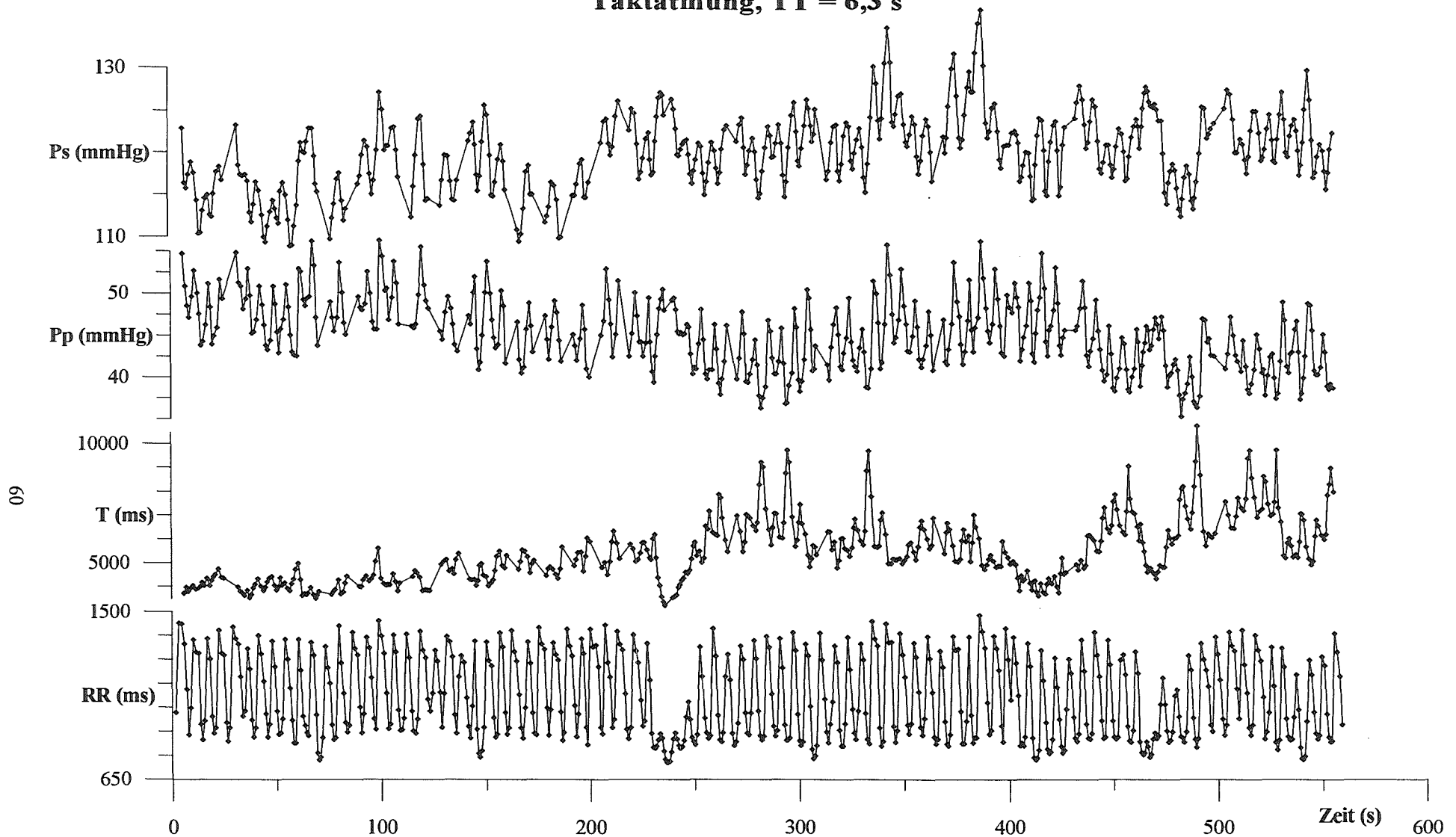


Abbildung A2. Zeitreihen der Meßgrößen (von unten nach oben) Herzschlaglänge, arterielle Zeitkonstante, Pulsdruck und systolischer Druck. Die arterielle Zeitkonstante wurde gemäß dem in Kapitel 4.4.3 erläuterten Verfahren aus den direkt zugänglichen Meßgrößen berechnet. Sie repräsentiert die zentral-nervöse Aktivität. Deutlich zu sehen ist, daß sie über weite Strecken viel geringere Schwankungen aufweist, als die Blutdruckgrößen und die Herzschlaglängen. Außerdem legt ein Vergleich der Herzschlaglängenzeitreihe mit der Zeitreihe der arteriellen Zeitkonstante nahe, daß der Ausfall der respiratorischen Sinusarrhythmie in den Zeitbereichen 225 s bis 250 s und 465 s bis 475 s zentral bedingt ist. Eine mögliche Erklärung ist eine zentral verursachte kurzzeitige Verschiebung der Phasenlage zwischen zentraler und mechanischer Atmungseinwirkung.

**Proband 2**  
**Taktatmung, TT = 4,2 s**

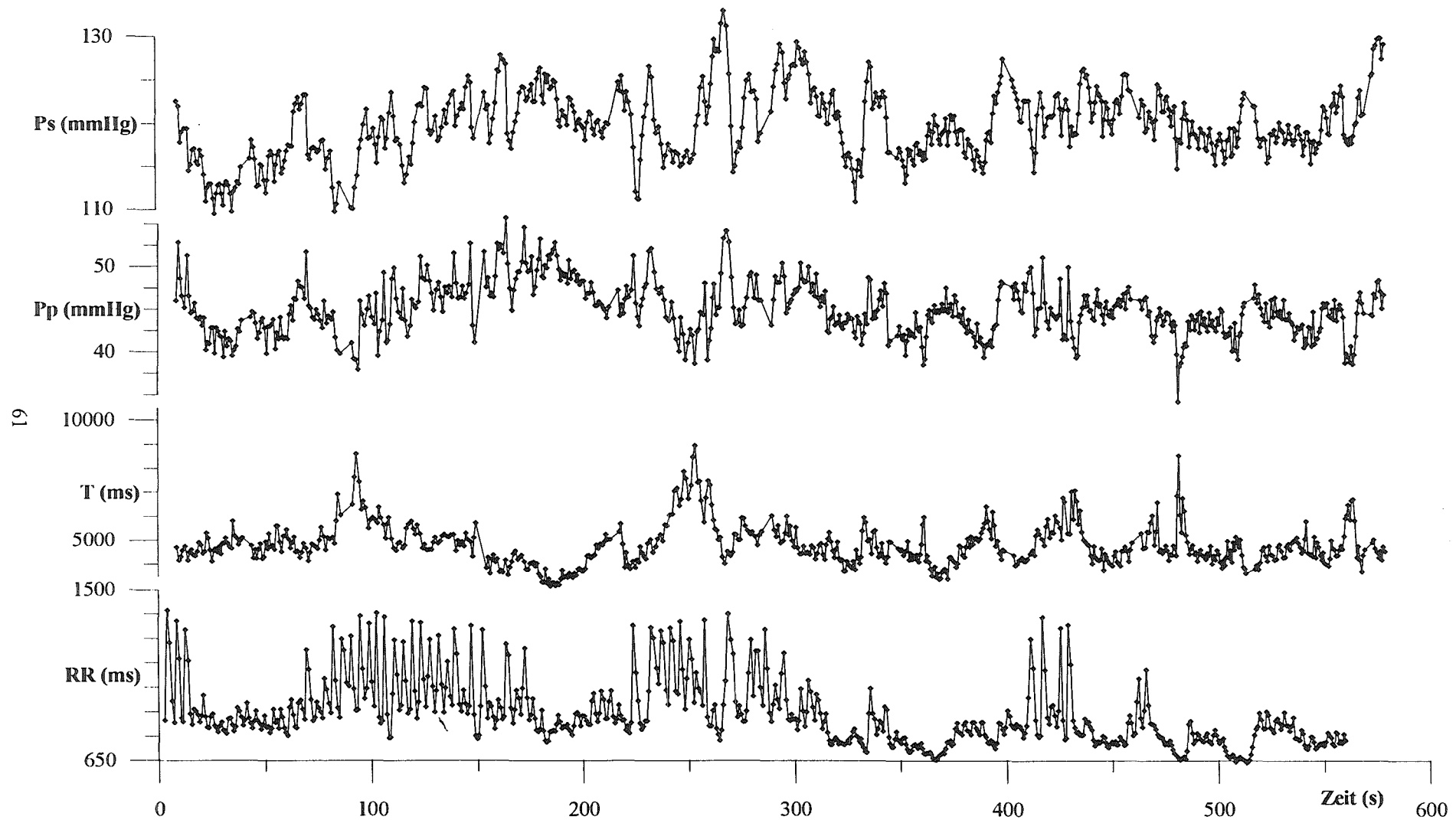


Abbildung A3. Zeitreihen der Meßgrößen (von unten nach oben) Herzschlaglänge, arterielle Zeitkonstante, Pulsdruck und systolischer Druck. Die arterielle Zeitkonstante wurde gemäß dem in Kapitel 4.4.3 erläuterten Verfahren aus den direkt zugänglichen Meßgrößen berechnet. Sie repräsentiert die zentral-nervöse Aktivität. Diese Meßreihe ist die vierte Meßreihe, die bei Proband 2 aufgenommen wurde. Deutlich zu sehen ist die im Vergleich zur Abb. A1 erhöhte mittlere Herzfrequenz aufgrund von taktatmungsbedingtem Streß. Der Streß schlägt sich genauso deutlich in der Instabilität der respiratorischen Sinusarrhythmie nieder. Über große Zeitbereiche hinweg ist die respiratorische Sinusarrhythmie fast vollständig unterdrückt.

## Anhang A

### Proband 3 Taktatmung, $TT = 6,4$ s

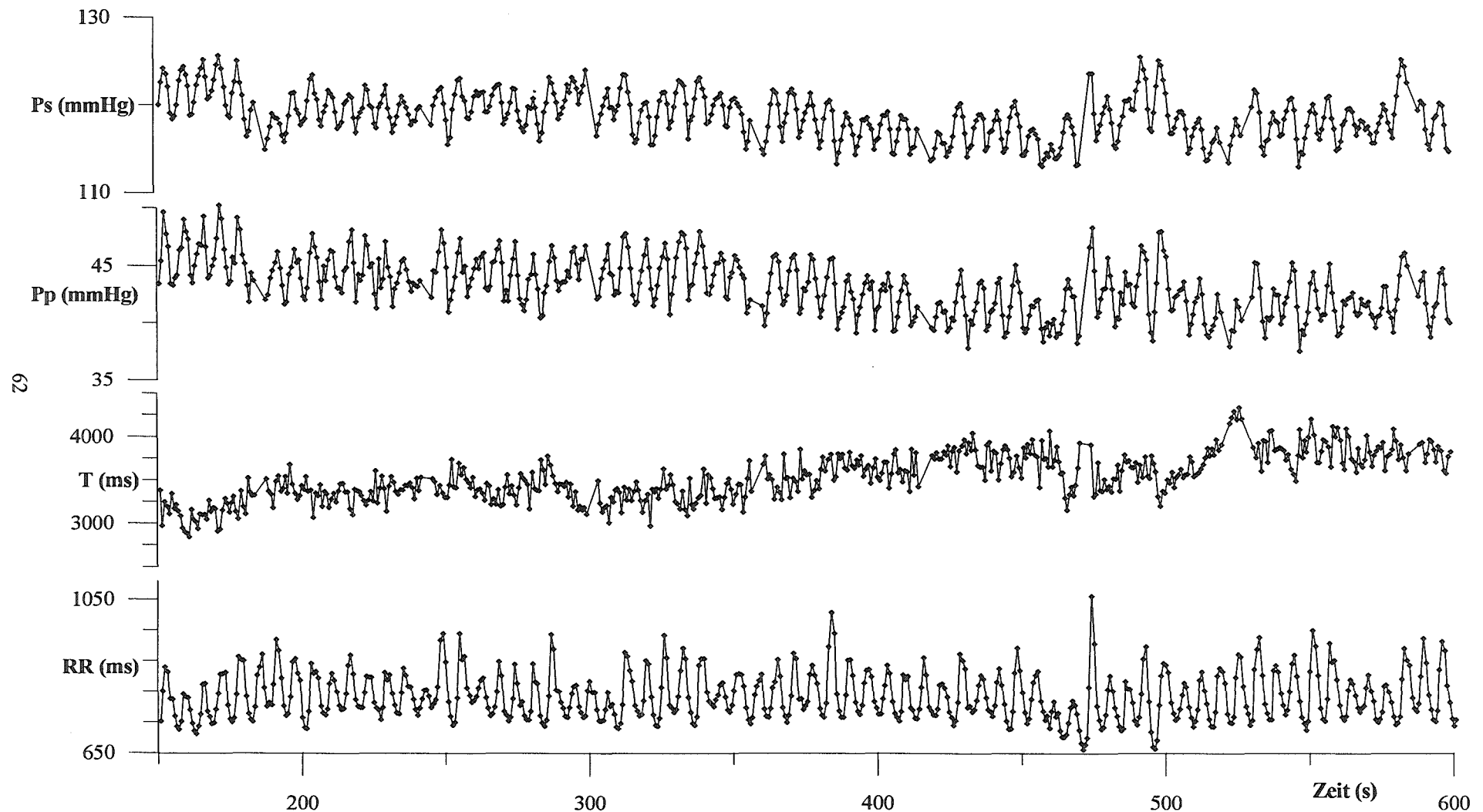


Abbildung A4. Zeitreihen der Meßgrößen (von unten nach oben) Herzschlaglänge, arterielle Zeitkonstante, Pulsdruck und systolischer Druck. Die arterielle Zeitkonstante wurde gemäß dem in Kapitel 4.4.3 erläuterten Verfahren aus den direkt zugänglichen Meßgrößen berechnet. Sie repräsentiert die zentral-nervöse Aktivität.

Wie bei Proband 2 zeigte sich auch bei Proband 3 bei einer Taktatmungsfrequenz etwas unterhalb der mittleren Ruhefrequenz eine sehr stabile respiratorische Sinusarrhythmie, allerdings mit einer deutlich geringeren Amplitude.

**Proband 1, Taktatmung, TT = 6,7 s**  
 3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung  
 der Kreislaufgrößen

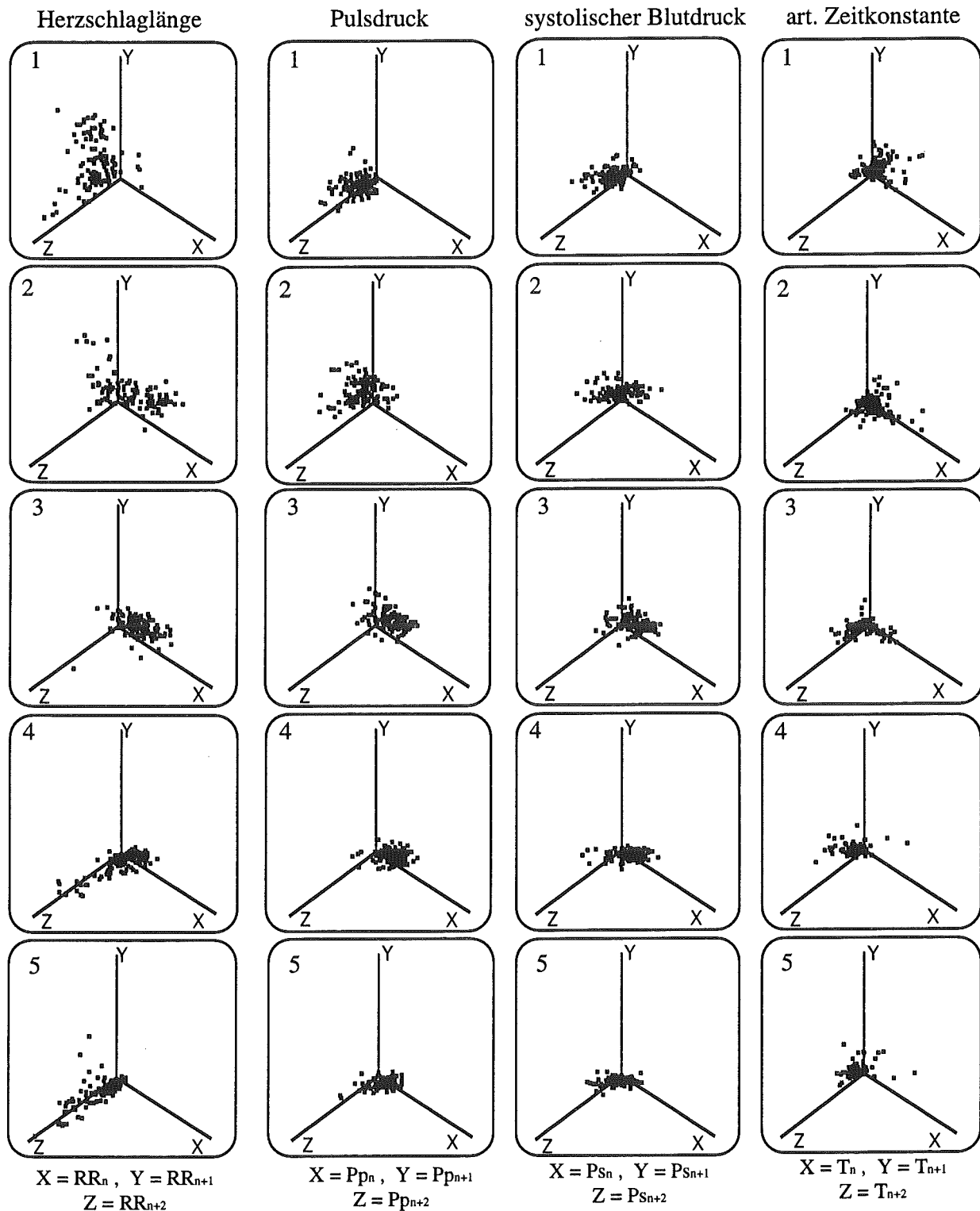


Abbildung B1. Blick in Richtung der Raumdiagonalen des durch die aufeinanderfolgenden Beobachtungsgrößen aufgespannten Einbettungsraums.

## Anhang B

### Proband 2, Taktatmung, TT = 6,3 s 3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung der Kreislaufgrößen

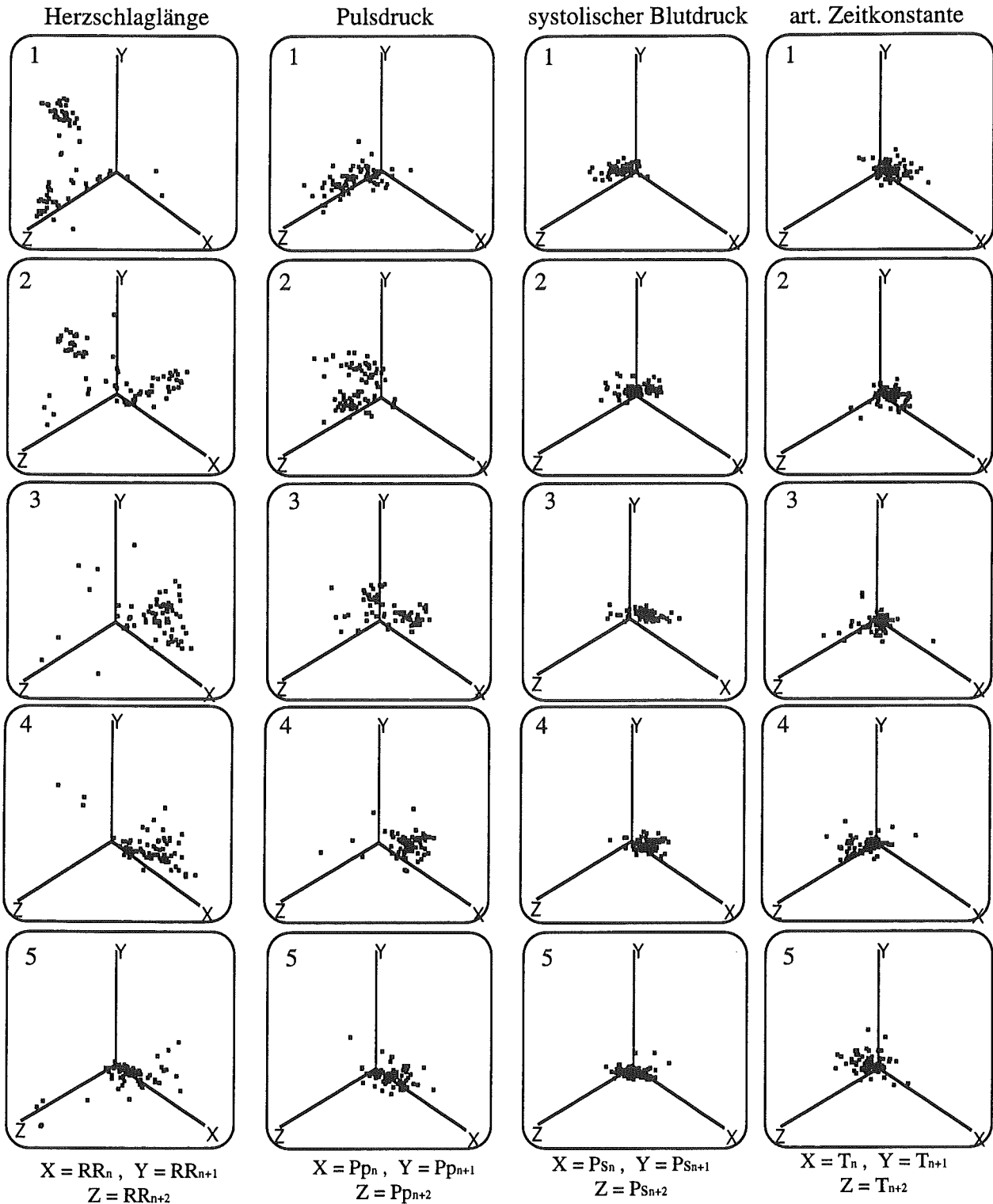


Abbildung B2. Blick in Richtung der Raumdiagonalen des durch die aufeinanderfolgenden Beobachtungsgrößen aufgespannten Einbettungsraums. Die Kreislaufgrößen des 6. Herzschlages sind nicht dargestellt.

## Anhang B

### Proband 3, Taktatmung, $TT = 6,5$ s 3-dimensionale Atemphasen-getriggerte Einbettung der Kreislaufgrößen

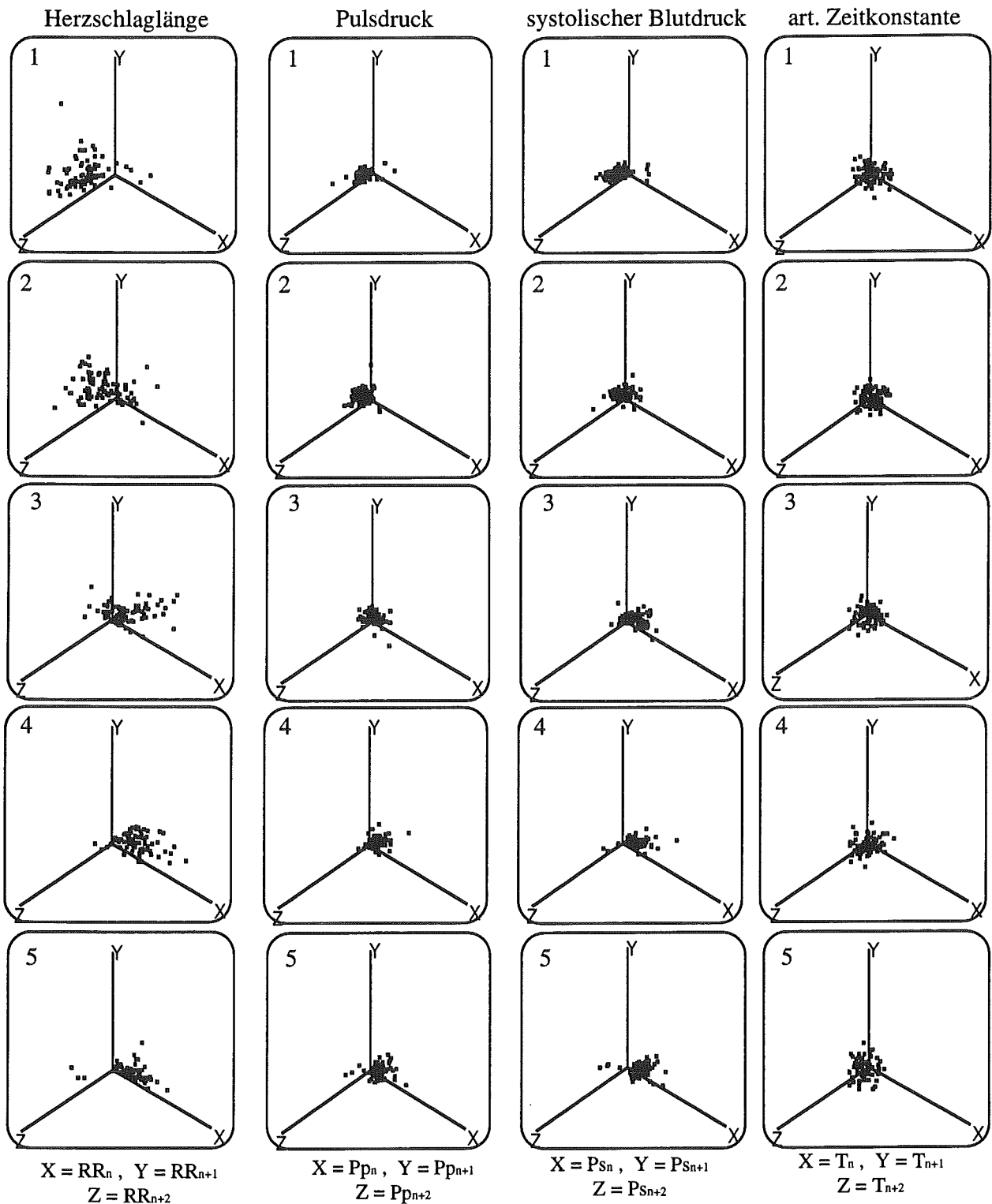


Abbildung B3. Blick in Richtung der Raumdiagonalen des durch die aufeinanderfolgenden Beobachtungsgrößen aufgespannten Einbettungsraums. Die Kreislaufgrößen des 6. und 7. Herzschlages sind nicht dargestellt.

# Anhang C

## Zusammenfassung der Modellvariablen und -gleichungen

### Modellzeit

$$t = t_n + t'$$

$t'$  kontinuierlicher Zeitanteil, wird immer zum Ende des Aktionspotentials der Schrittmacherzelle auf Null gesetzt

$$t_n = \sum_{i=1}^{n-1} RR_i$$

Beginn der langsamen Depolarisation der Schrittmacherzelle

$RR_i$  Herzschlaglänge

### diastolischer Blutdruck

$$Pd_n = c_d * Ps_{n-1} * \exp\left(-\frac{RR_{n-1}}{T_{n-1}}\right)$$

$$c_d = \frac{\overline{Pd}}{\overline{Ps}} * \exp\left(\frac{\overline{RR}}{\overline{T}}\right)$$

Normierungskonstante zur Abgleichung der Arbeitspunkte der Kreislaufgrößen

$\overline{Pd}$  Arbeitspunkt des diastolischen Blutdrucks

### Pulsdruck

$$Pp_n = \overline{Pp} - c_k * (Pd_n - \overline{Pd}) + hk_n - c_{st} * (Pp_{n-1} - \overline{Pp} - c_m * Rm(t_{n-1})) + c_m * Rm(t_n)$$

$\overline{Pp}$  Arbeitspunkt des Pulsdrucks

$c_k$  Grad der Kompensation diastolischer Druckschwankungen

$$hk_n = \sum_{i=1}^3 (c_{pi} * es_{n-i})$$

sympathisch bedingte Variation der Herzkraft

$es_n$  über den n-ten Herzschlag gemittelte Variation des sympathischen Effekts

$c_{pi}$  Treppenphänomen der intrazellulären  $Ca^{++}$ -Speicher



$c_{st}$	Einfluß des Frank-Starling-Mechanismus
$R_m(t)$	Zeitverlauf der atemmechanischen Modulation des Blutdrucks
$c_m$	Stärke der atemmechanischen Modulation des Pulsdrucks

### **systolischer Blutdruck**

$P_{S_n}$	$= P_{d_n} + P_{p_n}$
$\overline{P_s}$	Arbeitspunkt des systolischen Blutdrucks

### **arterielle Zeitkonstante**

$T_n$	$= \overline{T} + \tau_n$
$\overline{T}$	Arbeitspunkt der arteriellen Zeitkonstante
$\tau$	$= c_\tau * es_{n-2}$ sympathisch bedingte Variation der arteriellen Zeitkonstante
$c_\tau$	Stärke des sympathischen Einflusses auf die arterielle Zeitkonstante

### **effektive Barorezeptorenaktivität**

$b_n$	$= 18 * \arctan\left(\frac{(1 - c_{diff}) * (P_{S_n} - \overline{P_s}) + c_{diff} * (P_{p_n} - \overline{P_p})}{18}\right) * (c_{b0} + (1 - c_{b0}) * Rb(t_n))$
$c_{diff}$	Wichtung der Differentialeigenschaft der Barorezeptoren
$Rb(t)$	Zeitverlauf des indirekten zentralen respiratorischen Einflusses
$c_{b0}$	Anteil der frei durchgeschalteten barorezeptorischen Aktivität

### **parasympathische Aktivität**

$Fp_n(t)$	$= \overline{Fp} + fp_n(t')$
$\overline{Fp}$	Arbeitspunkt der parasympathischen Aktivität
$fp_n(t')$	$= c_{bp} * (A_n(\Delta_p, q_p; t') + A_{n-1}(\Delta_p, q_p; RR_{n-1} + t'))$ Zeitverlauf der barorezeptorisch verursachten Änderung der parasympathischen Aktivität

$c_{bp}$  barorezeptorische Kopplungsstärke

$$A_i(\Delta, q; t - t_i) = \frac{1}{\Delta * (q-1)!} * \left(\frac{t - t_i}{\Delta}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t - t_i}{\Delta}\right) * b_i$$

Impulsantwort einer Verzögerung q-ter Ordnung auf die barorezeptorische Aktivität

$q_p * \Delta_p = 0,7 \text{ s}$  mittlere Verzögerung der parasympathischen Rückkopplungsschleife bis zur Acetylcholinausschüttung

$2 * \Delta_p * \sqrt{q_p - 1} = 0,5 \text{ s}$  ungefähre Halbwertsbreite der durch eine Pulsdruckwelle verursachten parasympathischen Aktivitätsänderung

### parasympathischer Effekt

$$E_p(t') = \overline{E_p} + e_{p_n}(t')$$

$$\overline{E_p} = \overline{F_p}$$

Arbeitspunkt des parasympathischen Effekts

$$e_{p_n}(t') = f_{p_n}(t')$$

Zeitverlauf der durch die barorezeptorische Aktivität verursachten Änderung des parasympathischen Effekts

### sympathische Aktivität

$$F_s(t) = \overline{F_s} + f_{s_n}(t')$$

$\overline{F_s}$  Arbeitspunkt der sympathischen Aktivität

$$f_{s_n}(t') = c_{bs} * (A_n(\Delta_s, q_s; t') + A_{n-1}(\Delta_s, q_s; RR_{n-1} + t') + A_{n-2}(\Delta_s, q_s; RR_{n-1} + RR_{n-2} + t'))$$

Zeitverlauf der barorezeptorisch verursachten Änderung der sympathischen Aktivität

$c_{bs}$  barorezeptorische Kopplungsstärke

$q_s * \Delta_s = 1,1 \text{ s}$  mittlere Verzögerung der sympathischen Rückkopplungsschleife bis zur Noradrenalinausschüttung

$2 * \Delta_s * \sqrt{q_s - 1} = 0,7 \text{ s}$  ungefähre Halbwertsbreite der durch eine Pulsdruckwelle verursachten sympathischen Aktivitätsänderung

## sympathischer Effekt

$$Es_n(t) = \overline{Es} + es_n$$

$\overline{Es}$  Arbeitspunkt des sympathischen Effekts

$$es_n(t) = \sum_{i=n-8}^n \sum_{j=1}^3 \frac{b_{i-j}}{\Delta_s} * \exp\left(-\frac{t-t_{i-j}}{\Delta_{NA}}\right) * [\Omega(t_{i-1} - t_{i-j}) - \Omega(t_i - t_{i-j})] \\ + \sum_{j=n-2}^n \frac{b_j}{\Delta_s} * \exp\left(-\frac{t-t_j}{\Delta_{NA}}\right) * [\Omega(t_n - t_j) - \Omega(t - t_j)]$$

Zeitverlauf der barorezeptorisch verursachten Änderung des sympathischen Effekts

$\Delta_{NA} = 3 \text{ s}$  Halbwertszeit des Noradrenalins in der Umgebung der Schrittmacherzelle

$$\Omega(t_x - t_y) = \exp\left(-\left(1 - \frac{\Delta_s}{\Delta_{NA}}\right) * \frac{t_x - t_y}{\Delta_s}\right) * \sum_{k=0}^{q_s} \alpha_k * (t_x - t_y)^{q_s - k}$$

Hilfsgröße

$$\alpha_k = \frac{\Delta_s^{k - q_s}}{\left(1 - \frac{\Delta_s}{\Delta_{NA}}\right)^{k+1} * (q - k)!}$$

Hilfsgröße

## Herzschlaglänge

$$RR_n = T_s + Tap$$

$$\overline{RR} = Tap + \frac{20 \text{ mV}}{2 * \dot{U}_{S_n}} * (1 + \exp(\overline{Ep} - \overline{Es}))$$

Arbeitspunkt der Herzschlaglänge

$Tap = 300 \text{ ms}$  Aktionspotentialdauer der Schrittmacherzelle

$T_s$  Dauer der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential

$U_{S_n}(t')$  Potentialverlauf der Schrittmacherzelle

$$U_{s_n}(0) = -60 \text{ mV}$$

$$U_{s_n}(T_{s_n}) = -40 \text{ mV}$$

Anfangs- und Endspannung der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential

$$\dot{U}_{s_n}(t') = \dot{U}_{s_{de}} * 2 * \frac{\exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * R_z(t))}{1 + \exp(-E_{p_n}(t') + E_{s_n}(t') + c_z * R_z(t))}$$

Geschwindigkeit der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential

$$\dot{U}_{s_{de}} = 100 \frac{\text{mV}}{\text{s}}$$

Depolarisationsgeschwindigkeit der denervierten Schrittmacherzelle

$$R_z(t)$$

Zeitverlauf des direkten zentralen respiratorischen Einflusses

$$c_z$$

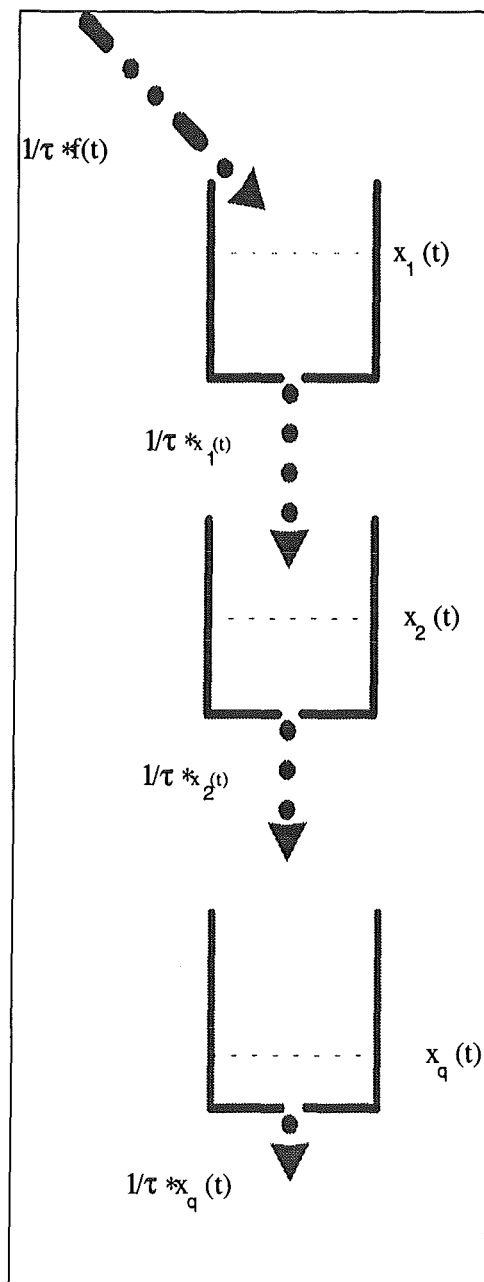
Stärke des direkten zentralen respiratorischen Einflusses

## Anhang D

### Integralgleichung für eine Verzögerung q-ter Ordnung

Bei der Beschäftigung mit Regelungsprozessen hat man es häufig mit Verzögerung und zeitlicher Verbreiterung von Steuergrößen zu tun. Solche Effekte lassen sich einfach handhaben, wenn man sich größere Verzögerungen als Ergebnis vieler kleiner gleichartiger Verzögerungen erster Ordnung vorstellt. Für die verzögerte Antwort auf einen zurückliegenden Impuls läßt sich dann eine analytische Form mit definierter mittlerer Verzögerung und recht genau abschätzbarer Breite angeben.

#### 1. Herleitung der Impulsantwortfunktion einer Verzögerung q-ter Ordnung



Die Herleitung für diese Funktion soll durch die nebenstehende Zeichnung verdeutlicht werden:

Mehrere gleiche Wasserbehälter stehen untereinander. Aus jedem fließt proportional zum Wasserspiegel  $x_1(t)$  der Anteil  $\frac{1}{\tau} * x_1(t)$  Wasser in den darunterstehenden Behälter. Der Zufluß in den obersten Behälter sei

$$\frac{1}{\tau} * f(t).$$

Es soll nun ein Ausdruck für die zeitliche Entwicklung der Höhe des Wasserspiegels für den untersten Behälter gefunden werden.

Die Differentialgleichung für die Höhe des Wasserspiegels des obersten Behälter lautet:

$$\dot{x}_1(t) + \frac{1}{\tau} * x_1(t) = \frac{1}{\tau} * f(t).$$

Für den zweiten Behälter gilt demnach:

$$\dot{x}_2(t) + \frac{1}{\tau} * x_2(t) = \frac{1}{\tau} * x_1(t).$$

Bringt man beide Gleichungen in eine andere Form läßt sich eine Systematik für die entsprechende Differentialgleichung des q-ten Behälters finden:

$$(\tau * \frac{d}{dt} + 1) * x_1(t) = f(t)$$

und

$$(\tau * \frac{d}{dt} + 1) * x_2(t) = x_1(t)$$

$$\Rightarrow (\tau * \frac{d}{dt} + 1)^2 * x_2(t) = f(t)$$

$$\Rightarrow (\tau * \frac{d}{dt} + 1)^q * x_q(t) = f(t). \quad (1)$$

Mit der Definition der Green'schen Funktion der Form

$$(\tau * \frac{d}{dt} + 1)^q g_q(t) = \delta(t) \quad (2)$$

mit  $g_q(t) \equiv 0$  für  $t < 0$

läßt sich leicht zeigen, daß

$$x_q(t) = \int_{-\infty}^t g_q(t-t') * f(t') * dt' \quad (3)$$

die Lösung von (1) darstellt.

Setzt man nämlich (3) in (1) ein und bringt gleichzeitig  $f(t)$  mit Hilfe der Dirac'schen  $\delta$ -Funktion in eine passende Form, ergibt sich:

$$\Rightarrow (\tau * \frac{d}{dt} + 1)^q \int_{-\infty}^t g_q(t-t') * f(t') * dt' = \int_{-\infty}^t \delta(t-t') * f(t') * dt'.$$

Da sich das Integral auf das "ungestrichene"  $t$  bezieht, kann die Ableitung unter das Integral gezogen werden.:

$$\Rightarrow \int_{-\infty}^t ((\tau * \frac{d}{dt} + 1)^q g_q(t-t') - \delta(t-t')) * f(t') * dt' = 0.$$

Wegen (2) gilt (3) somit für beliebige  $f(t')$ .

Das Lösen von (1) läßt sich also auf die Berechnung der Green'schen Funktion reduzieren.

Eine Methode, die Green'schen Funktion zu berechnen, ist der Weg über die Fouriertransformierte.

Die Definitionsgleichung der Fouriertransformierten  $\tilde{g}_q(\omega)$  für  $g_q(t)$  lautet:

$$g_q(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \exp(i\omega t) * \tilde{g}_q(\omega) d\omega \quad (5)$$

die Fouriertransformierte der  $\delta$ -Funktion ist

$$\delta(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\exp(i\omega t)}{2 * \pi * i} * d\omega.$$

Im Raum der Fouriertransformierten entspricht die Ableitung nach  $t$  der Multiplikation mit  $i\omega$ . Aus (2) folgt also:

$$\Rightarrow \int_{-\infty}^{\infty} ((1 + i * \omega * \tau)^q * \tilde{g}_q(\omega) - \frac{1}{2 * \pi * i}) * \exp(i * \omega * t) * d\omega = 0. \quad (6)$$

Diese Gleichung muß für alle  $t$  gelten, folglich muß der Ausdruck in der Klammer verschwinden:

$$\begin{aligned} \Rightarrow (1 + i * \omega * \tau)^q * \tilde{g}_q(\omega) - \frac{1}{2 * \pi * i} &= 0 \\ \Rightarrow \tilde{g}_q(\omega) &= \frac{1}{2 * \pi * i * (1 + i * \omega * \tau)^q}. \end{aligned} \quad (7)$$

Die Green'sche Funktion erhalten wir hieraus durch Rücktransformation (5) :

$$g_q(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\exp(i\omega t)}{2 * \pi * i * (1 + i * \omega * \tau)^q} * d\omega. \quad (8)$$

Das Integral wird in drei Schritten gelöst.

(i) Mit der Umbenennung  $\tilde{\omega} = \omega * \tau$  und  $d\tilde{\omega} = \frac{d\omega}{\tau}$  ergibt sich

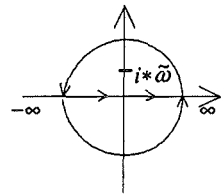
$$g_q(t) = \frac{1}{2 * \pi * i * \tau} \int_{-\infty}^{\infty} \exp(i * \tilde{\omega} * \frac{t}{\tau}) * (1 + i * \tilde{\omega})^{-q} d\tilde{\omega}.$$

(ii) Wir stellen das gesuchte Integral als  $q$ -te Ableitung des folgenden Integrals an der Stelle  $\alpha = 1$  dar:

$$g_q(t) = \frac{1}{2 * \pi * i * \tau} * \left(\frac{d}{d\alpha}\right)_{\alpha=1}^{q-1} * \int_{-\infty}^{\infty} \exp(i * \tilde{\omega} * \frac{t}{\tau}) * (\alpha + i * \tilde{\omega})^{-1} d\tilde{\omega}.$$

(iii) Der Integrand besitzt bei  $\omega = i * \alpha$  eine Polstelle. Daher wird das Residuum berechnet. Für  $t < 0$  wird die Polstelle bei der Integration in der komplexen  $\omega$ -Ebene nicht umlaufen, daher gilt:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \exp(i * \tilde{\omega} * \frac{t}{\tau}) * (\alpha + i * \tilde{\omega})^{-1} d\tilde{\omega} = 0 \quad \text{für } t < 0.$$



Für  $t > 0$  wird dagegen die Polstelle eingeschlossen:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \exp(i * \tilde{\omega} * \frac{t}{\tau}) * (\alpha + i * \tilde{\omega})^{-1} d\tilde{\omega} = 2 * \pi * i * \exp(-\alpha * \frac{t}{\tau}) \quad \text{für } t > 0.$$

Mit der Heaviside'schen Stufenfunktion erhalten wir:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \exp(i * \tilde{\omega} * \frac{t}{\tau}) * (\alpha + i * \tilde{\omega})^{-1} d\tilde{\omega} = 2 * \pi * i * \Theta(t) * \exp(-\alpha * \frac{t}{\tau}) \quad \begin{aligned} \Theta(t) &= 0 \text{ für } t < 0 \\ &= 1 \text{ für } t > 0. \end{aligned}$$

Mit  $\alpha=1$  ergibt sich

$$g_q(t) = \frac{\Theta(t)}{\tau * (n-1)!} * \left(\frac{t}{\tau}\right)^{q-1} \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) . \quad (9)$$

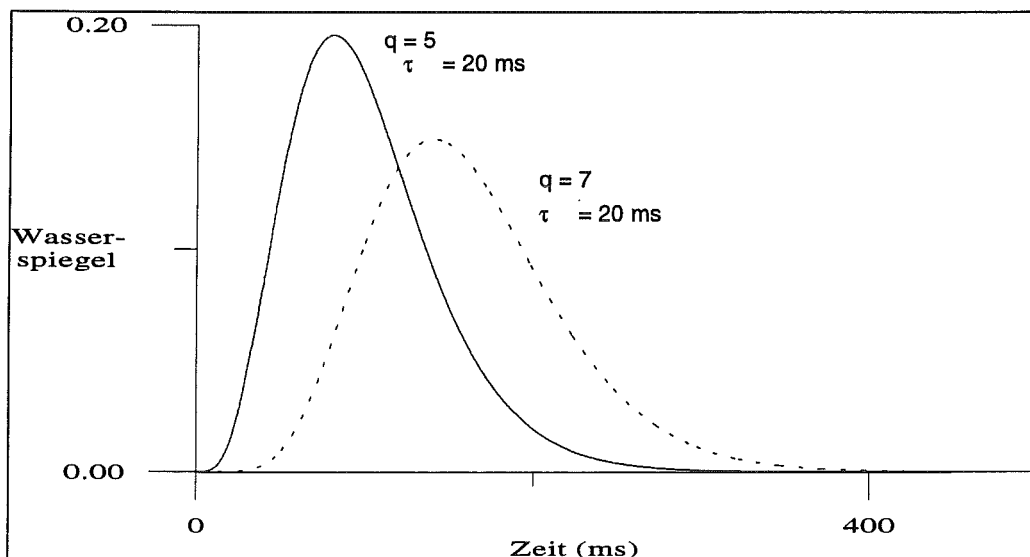
Wie man sieht, erfüllt (9) die in (2) geforderte Anfangsbedingung.  
Diese Lösung wird in (3) eingesetzt, dabei wird  $t$  in  $t-t'$  umbenannt:

$$x_q(t) = \int_{-\infty}^t \frac{f(t')}{\tau * (q-1)!} * \left(\frac{t-t'}{\tau}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t-t'}{\tau}\right) * dt' . \quad (10)$$

In unserem speziellen Fall wird die Lösung zweckmäßigerweise wie folgt formuliert:

$$x_q(t) = \int_0^t \frac{f(t')}{\tau * (q-1)!} * \left(\frac{t-t'}{\tau}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t-t'}{\tau}\right) * dt' + x_0 , \quad x_q(0) = x_0 . \quad (10 \text{ a})$$

Dies ist der Zeitverlauf der Höhe des Wasserspiegels des  $q$ -ten Behälters. In der Abbildung sind die Verläufe für den Wasserspiegel des 5. und des 8. Behälters für einen Wasserstand von 1 zur Zeit  $t = 0$  im obersten Behälter und Wasserstand 0 für alle anderen Behälter zur Zeit  $t = 0$  und keinerlei Zustrom gezeigt.





## 2. Impulsantwort auf die barorezeptorische Aktivität zur Zeit $t_n$

Da die barorezeptorische Aktivität jeweils auf den Zeitpunkt  $t_n$  konzentriert angenommen wird, kann eine dem obigen  $f(t')$  entsprechende zeitabhängige Form der Barorezeptoraktivität formuliert werden:

$$b_n(t) = b_n * \delta(t - t_n).$$

Hierdurch berechnet sich die Impulsantwort auf die barorezeptorische Aktivität sehr einfach:

$$A_i(\Delta, q, t - t_i) = \frac{b_i}{\Delta * (q-1)!} * \left(\frac{t - t_i}{\Delta}\right)^{q-1} * \exp\left(-\frac{t - t_i}{\Delta}\right).$$

### a) Berechnung der mittleren Verzögerung $\vartheta$

Die mittlere Verzögerung lässt sich für ganzzahlige  $q$  exakt berechnen:

$$\vartheta = \langle t \rangle = \int_0^{\infty} t * A_i(\Delta, q, t) * dt = \int_0^{\infty} \frac{1}{(q-1)!} * \left(\frac{t}{\Delta}\right)^q * \exp\left(-\frac{t}{\Delta}\right) * dt.$$

Die mittlere Verzögerung der Barorezeptoraktivität ist also

$$\vartheta = q * \Delta.$$

### b) Abschätzung der Halbwertsbreite $\rho$

Die Halbwertsbreite wird mit dem Abstand der Punkte der maximalen und der minimalen Steigung abgeschätzt. Die Güte dieser Abschätzung steigt mit der Ordnung der Verzögerung.

Gesucht ist also die Differenz der Nullstellen der zweiten Zeitableitung der Impulsantwort:

$$\frac{d^2 I(t)}{dt^2} = t^{q-3} * \exp\left(-\frac{t}{\Delta}\right) * \left((q-2) * (q-1) - \frac{2 * (q-1)t}{\Delta} + \frac{t^2}{\Delta^2}\right) = 0$$

$$\Rightarrow t_{1,2} = \Delta * (q-1) \pm \sqrt{((q-1) * \Delta^2)}.$$

Die gesuchte ungefähre Halbwertsbreite ist demnach

$$\rho = \Delta * \sqrt{(q-1)}.$$

## Anhang E

# Wahrscheinlichkeitsdichte der First-Passage-Time des Schwellenpotentials

Die langsame Depolarisation der Sinusknotenzelle bis zum Schwellenpotential wird als Summe aus einem deterministischen Driftterm und des stochastischen Effekts der Brownschen Bewegung der beteiligten Ionen beschrieben:

$$\dot{U}_{S_n}(t) = 2 * \dot{U}_{S_{de}} * \frac{\exp(-E_{p_n}(t) + E_{S_n}(t) + c_z * R_z(t))}{1 + \exp(-E_{p_n}(t) + E_{S_n}(t) + c_z * R_z(t))} + \sigma_{U_s} * \xi.$$

Für die Berechnung der Wahrscheinlichkeitsdichte der First-Passage-Time bei einem zeitabhängigen Driftterm fand ich in der Literatur keine Lösung. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeitsverteilung der Abstände der Aktionspotentiale einer Zelle wird in der Literatur auf den Ornstein-Uhlenbeck-Prozeß zurückgegriffen:

$$\dot{U}(t) = \dot{U}(U) + \sigma * \xi.$$

Im Falle der nervösen Steuerung des Sinusknoten überwiegt die zeitabhängige Innervation durch Parasympathikus und Sympathikus die Spannungsabhängigkeit der Permeabilität der Zellmembran jedoch bei weitem.

Um dennoch eine Abschätzung der Abhängigkeit der Herzschlaglänge von der stochastischen Ionenbewegung zu bekommen, werde ich im folgenden das Problem für zeitlich konstante Depolarisationsgeschwindigkeit lösen. Es soll also zunächst gelten:

$$\dot{U}_{S_n}(t) = \dot{U}_{S_n} + \sigma * \xi \quad (1)$$

mit den Randbedingungen

$$U(t=0) = -60 \text{ mV} \quad (\text{maximale diastolische Depolarisation})$$

$$U(T_s) = -40 \text{ mV} \quad (\text{Schwellenpotential}).$$

Die stochastische Differentialgleichung (1) ist äquivalent zur Fokker-Planck-Gleichung:

$$\dot{P}(U,t) = -\frac{\partial}{\partial U}(\dot{U}_{S_n} * P(U,t)) + \frac{\sigma^2}{2} * \frac{\partial^2}{\partial U^2} P(U,t) \quad (2)$$

$$P(U,0) = \delta(U + 60 \text{ mV})$$

$$U = -40 \text{ mV} \quad \text{soll eine absorbierende Wand darstellen.}$$

Die Randbedingungen lassen sich mit der Transformation

$$U \rightarrow U + 40 \text{ mV}$$

einfacher berücksichtigen.

Nun gilt:

$$U(T_s) = 0 \text{ mV ist eine absorbierende Wand}$$

und

$$P(U,0) = \delta(U+U_0); U_0 = -20 \text{ mV.}$$

Für diese Randbedingungen lautet die Lösung der Focker-Planckgleichung, wie man sich durch Einsetzen in (2) überzeugen kann:

$$P(U,t) = \frac{1}{\sqrt{2 * \pi * \sigma^2 * t}} * \left[ \exp\left(-\frac{(U+U_0-\dot{U}_{S_n})^2}{2 * \sigma^2 * t}\right) - \exp\left(-\frac{(U-U_0-\dot{U}_{S_n})^2}{2 * \sigma^2 * t} + \frac{2 * \dot{U}_{S_n}}{\sigma^2}\right) \right]. \quad (3) \quad \text{nach [13]}$$

Die Wahrscheinlichkeitsdichte der First-Passage-Time berechnet sich allgemein

$$P(T_{FPT}) = \frac{d}{dT_{FPT}}(1 - \Phi(T_{FPT})) = \frac{d}{dT_{FPT}} \int_{-\infty}^0 P(U, T_{FPT}) dU.$$

Durch Einsetzen der rechten Seite der Focker-Planckgleichung erhält man

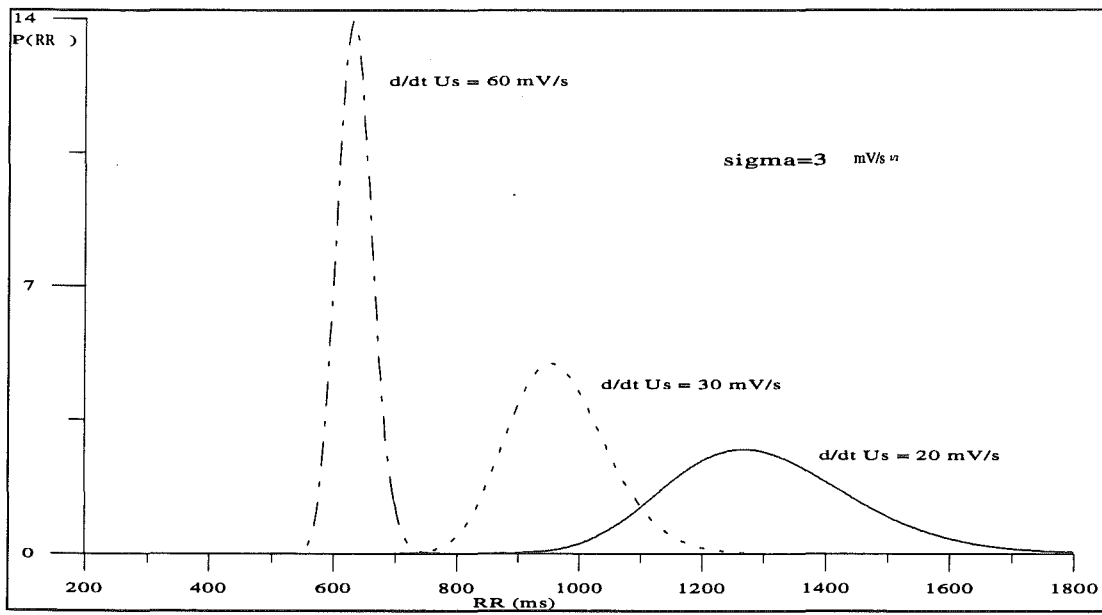
$$\begin{aligned} P(T_{FPT}) &= - \int_{-\infty}^0 \frac{\partial}{\partial U} (-\dot{U}_{S_n} * P(U, T_{FPT}) + \frac{\sigma^2}{2} * \frac{\partial}{\partial U} P(U, T_{FPT})) dU \\ &= \left[ \dot{U}_{S_n} * P(U, T_{FPT}) - \frac{\sigma^2}{2} * \frac{\partial}{\partial U} P(U, T_{FPT}) \right]_{U=-\infty}^{U=0} \\ &= - \frac{\sigma^2}{2} * \left[ \frac{\partial P(U, T_{FPT})}{\partial U} \right]_{U=0}. \end{aligned}$$

Damit ergibt sich bei konstanter Depolarisationsgeschwindigkeit für die Wahrscheinlichkeitsdichte der Dauer der langsamen Depolarisation bis zum Schwellenpotential  $T_s$

$$P(T_s) = \frac{\Delta U}{\sqrt{2 * \pi * \sigma^2 * T_s^3}} * \exp\left[-\frac{(\Delta U - \dot{U}_{S_n} * T_s)^2}{2 * \sigma^2 * T_s}\right]. \quad (4)$$

Die Abbildung B1 berücksichtigt, daß sich die Herzschlaglängen aus der Dauer der langsamen Depolarisation  $T_s$  und der konstanten Aktionspotentialdauer  $T_{ap}$  berechnet.

Deutlich zu erkennen ist die große und asymmetrische Verbreiterung der Wahrscheinlichkeitsdichte für niedrige Depolarisationsgeschwindigkeiten.



Wahrscheinlichkeitsdichte der Herzschlaglängen (RR-Interval) für verschiedene Depolarisationsgeschwindigkeiten.

## Anhang F

### Das Schlag-zu-Schlag-Modell des kardiovaskulären Systems von deBoer et al. [8]

deBoer et al. stellten 1987 ein Schlag-zu-Schlag-Modell des kardiovaskulären Systems des Menschen vor [4]. Mit dem Modell konnte die Dynamik der Blutdruckwerte und der Herzschlaglängen von Probanden in Ruhe und nach Einnahme von gefäßverengenden Medikamenten unter Berücksichtigung einer atemmechanischen Beeinflussung des Pulsdrucks simuliert werden.

Sowohl in den Powerspektren als auch in den Kreuzspektren fand sich eine gute Übereinstimmung mit den physiologischen Meßergebnissen. Zusätzlich erzeugte die im Modell angesetzte sympathische Rückkopplungsschleife ein der Frequenz der sogenannten Mayerwelle entsprechenden Rhythmus. Für die Frequenz dieses Rhythmus in Abhängigkeit von der Verzögerung der sympathischen Rückkopplungsschleife gaben die Autoren eine Abschätzung an.

Der Zustand des Modells ist für jeden Herzschlag  $n$  durch die Größen

$I_n$	Herzschlaglänge
$D_n$	diastolischer Blutdruck
$P_n$	Pulsdruck
$S_n$	systolischer Blutdruck
$T_n$	arterielle Zeitkonstante

bestimmt.

Alle Modellvariablen werden um Arbeitspunkte herum entwickelt:

$$\begin{aligned}
 i_n &= I_n - \bar{I} \\
 d_n &= D_n - \bar{D} \\
 p_n &= P_n - \bar{P} \\
 s_n &= S_n - \bar{S} \\
 \tau_n &= T_n - \bar{T} .
 \end{aligned}$$

Zur Beschreibung des nichtlinearen Charakters der Barorezeptoren wird ein effektiver Druck eingeführt. Er repräsentiert die barorezeptorische Aktivität:

$$s'_n = 18 * \arctan\left(\frac{s_n}{18}\right). \quad (F1)$$

Die Gleichungen für die Abweichungen von den Arbeitspunkten sind so angelegt, daß die Arbeitspunkte einen stabilen Fixpunkt des Systems darstellen.

$$i_n = a_0 * s'_n + \sum_{k=2}^6 a_k * s'_{n-k} . \quad (F2)$$

Der erste Summand der rechten Seite von F2 repräsentiert die schnelle parasympathische Rückkopplungsschleife, der zweite Summand beschreibt die über die längere Reizleitungszeit und die Noradrenalindynamik verzögerte sympathische Rückkopplung.

$$\tau_n = - \sum_{k=2}^6 b_k * s'_{n-k} . \quad (F3)$$

Die Gleichung F3 beschreibt die Erhöhung des peripheren Widerstandes durch die sympathisch bedingte Gefäßkonstriktion. Die Faktoren  $b_k$  sind jeweils das doppelte der  $a_k$ .

$$p_n = \gamma * i_{n-1} + A * \sin(2 * \pi * f_{\text{resp}} * \sum I_k) . \quad (F4)$$

Der erste Summand der rechten Seite von F4 beschreibt den Frank-Starling-Mechanismus. Es wird davon ausgegangen, daß die Ventrikel abhängig von der Dauer der Diastole gefüllt werden. Der zweite Summand beschreibt den Verlauf der atemmechanisch beeinflussten Vorfüllung des Herzens. Dies ist im übrigen der einzige im Modell angenommene respiratorische Einfluß.

$$d_n = \bar{D} * \left( \frac{s_{n-1}}{S} - \frac{i_{n-1}}{T} + \frac{\bar{I}}{T} * \frac{\tau_{n-1}}{T} \right) . \quad (F5)$$

Die Gleichung F5 stellt eine Linearisierung der in Kapitel 3 beschriebenen Windkesselgleichung dar.

$$s_n = p_n + d_n . \quad (F7)$$

Das Modell ist nicht in der Lage und auch gar nicht dafür entwickelt worden, den Verlauf der Herzschlaglängenvariation während eines Atemzuges zu reproduzieren. Da im Modell die Zeitskala durch die Herzschlaglängen erzeugt wird, stellen die Verzögerungen der Rückkopplungsschleifen auch keine absoluten Werte dar. Diese Vereinfachung kann die Dynamik des physiologischen Systems bei Herzschlaglängenvariationen von bis zu 100% nicht beschreiben.

## Anhang G

### Literaturverzeichnis

- [1] F. L. Abel, J. A. Waldhausen; Respiratory and cardiac effects on venous return; *Am. Heart J.* , 266 - 275; 1969
- [2] H.-H. Abel, D. Klüßendorf, H. E. Koralewski, R. Krause, R. Droh; Spectral analysis of heart rate during different states of activity; in T. F. H. Schmidt, B. T. Engel, G. Blümchen (Eds.); *Temporal variations of the cardiovascular system*; Springer-Verlag Berlin; pp. 99 - 116; 1992
- [3] S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Barger, R. J. Cohen; Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control; *Science* 213, 220 - 222; 1981
- [4] A. Angelone, N. A. Coulter, Respiratory sinus arrhythmia: a frequency dependent phenomenon; *J. Appl. Physiol.* 19, 479 - 482; 1964
- [5] Y. Arai, J. P. Saul, P. Albrecht, L. H. Hartley, L. S. Lilly, R. J. Cohen, W. S. Colucci; Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise; *Am. J. Physiol.* 256, H132 - H141; 1989
- [6] C. R. Bainton, D. W. Richter, H. Seller, D. Ballantyne, J. P. Klein; Respiratory modulation of sympathetic activity; *J. Auton. Nerv. Syst.* 12, 77 - 90; 1985
- [7] K.-P. Bethge, B.-D. Gonska; *Langzeit-Elektrokardiographie*; Springer-Verlag Berlin; 2. Aufl. 1992
- [8] R. W. DEBoer, J. M. Karemaker, J. Strackee; Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model; *Am. J. Physiol.* 253, 1987
- [9] M. I. Cohen, P. M. Gootman; Spontaneous and evoked oscillations in respiratory and sympathetic discharge; *Brain Res.* 16, 265 - 268; 1969
- [10] L. Eckberg, Y. T. Kifle, V. Roberts; Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness; *J. Physiol.*;304; 1980
- [11] L. Glass; *Theory of heart*; Springer-Verlag New-York; 1991
- [12] M. P. Gilbey, D. Jordan, D. W. Richter, K. M. Spyer; Synaptic mechanism involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat; *J. Physiol.* 356, 65 - 78; 1984
- [13] N. Goel, N. Richter-Dyn; *Stochastic Models in Biology*; Academic Press New York; 1974
- [14] R. I. Kitney, O. Rompelman; *The study of heart-rate variability*; Clarendon Press Oxford; 1980
- [15] H. P. Koepchen, P.-H. Wagner, H. D. Lux; Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektorischem Tonus und Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz; *Pflügers Archiv* 273, 443-465; 1961
- [16] H. P. Koepchen; *Atmungsregulation*; in J. Piiper, H. P. Koepchen; *Atmung*; Urban&Schwarzenberg München; 2. Aufl. 1975
- [17] H. P. Koepchen; Respiratory and cardiovascular "centres": functional entirety or sepearte structures?; in M. E. Schläfke, H. P. Koepchen, W. R. See (Eds.), *Central neuron environment*; Springer-Verlag Berlin; pp. 221 - 237; 1983
- [18] W. Liebert; *Chaos und Herzdynamik*; Verlag Harri Deutsch; 1991
- [19] B. Lüderitz; *Therapie der Herzrhythmusstörungen*; Springer-Verlag Berlin; 4. Aufl. 1993

- [20] D. W. Richter; Zur Rhythmogenese der Atmung; Physiologie Aktuell Bd. 1, Stuttgart; Fischer; 1986
- [21] G. Schlomka; Untersuchungen über die physiologische Unregelmäßigkeit des Herzschlages; III. Mitteilung; Über die Abhängigkeit der respiratorischen (Ruhe-) Arrhythmie von der Schlagfrequenz und vom Lebensalter; Z. Kreislauf 29, 510 - 524; 1937
- [22] R. F. Schmidt, G. Thews (Hrsg.); Physiologie des Menschen; Springer-Verlag Berlin; 24. Aufl. 1990
- [23] W. Schweizer; Einführung in die Kardiologie; Verlag Hans Huber; 1972
- [24] H. Seidel; Nichtlineares Modell zur Kurzzeitdynamik der Blutdruck-Regelschleife; Dpl.-Arbeit; HU-Berlin; 1993









**Jül-2899**

**April 1994**

**ISSN 0944-2952**